

VISIT...

LANZAROTE  
*Caliente*.COM

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ  
ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА**

На правах рукописи

**Васильев Евгений Сергеевич**

**Синтез замещённых нопинан-аннелированных  
пиридинов и их химические превращения**

специальность 02.00.03 органическая химия

Диссертация  
на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:  
д.х.н., профессор Ткачёв А.В.

Новосибирск – 2014

|                                                                                                                                       |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. ВВЕДЕНИЕ .....</b>                                                                                                              | <b>4</b>  |
| <b>2. МЕТОДЫ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЁННЫХ НОПИНАН-АННЕЛИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....</b>                       | <b>10</b> |
| 2.1 Сокращения и обозначения, принятые в тексте .....                                                                                 | 11        |
| 2.2 Молекулы, не содержащие фрагмента 2,2'-бипиридина.....                                                                            | 12        |
| 2.2.1 2-Фенилпиридины .....                                                                                                           | 12        |
| 2.2.2 Хинолины .....                                                                                                                  | 21        |
| 2.2.3 2-Замещенные пиридины (кроме фенил- и пиридилзамещённых) .....                                                                  | 21        |
| 2.3 Молекулы, содержащие фрагмент 2,2'-бипиридина.....                                                                                | 25        |
| 2.3.1 2,2'-Бипиридины .....                                                                                                           | 25        |
| 2.3.2 1,10-Фенантролины .....                                                                                                         | 41        |
| 2.4 Заключение .....                                                                                                                  | 42        |
| <b>3. РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА И ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ НОПИНАН-АННЕЛИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВ (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ) .....</b> | <b>43</b> |
| 3.1 Синтез нопинан-аннелированных пиридинов [79, 80, 81] .....                                                                        | 45        |
| 3.1.1 Подбор условий конденсации.....                                                                                                 | 45        |
| 3.1.2 Строение нопинан-аннелированных пиридинов .....                                                                                 | 46        |
| 3.2 Изучение некоторых превращений нопинан-аннелированных пиридинов .....                                                             | 51        |
| 3.2.1 Реакция Манниха .....                                                                                                           | 52        |
| 3.2.2 Бромирование.....                                                                                                               | 55        |
| 3.2.3 Превращения кетона 225 [90] .....                                                                                               | 56        |
| 3.2.4 Замещение атома брома .....                                                                                                     | 61        |
| <b>4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....</b>                                                                                                | <b>63</b> |
| 4.1 Приборы, материалы, методы .....                                                                                                  | 63        |
| 4.1.1 Спектрально-аналитические исследования .....                                                                                    | 63        |
| Микроаналитические методы .....                                                                                                       | 63        |
| Спектральные методы.....                                                                                                              | 63        |
| 4.1.2 Реактивы и материалы.....                                                                                                       | 64        |
| 4.1.3 Исходные вещества в синтезах.....                                                                                               | 65        |
| Природные монотерпеновые углеводороды.....                                                                                            | 65        |
| (+)-Оксим пинокарвона 206 [78, 92].....                                                                                               | 65        |

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| Енамины .....                                                     | 67        |
| <b>4.2     Получение нопинан-аннелированных пиридинов .....</b>   | <b>70</b> |
| <b>4.3     Превращения нопинан-аннелированных пиридинов .....</b> | <b>75</b> |
| <b>5.    ВЫВОДЫ .....</b>                                         | <b>86</b> |
| <b>6.    ЛИТЕРАТУРА .....</b>                                     | <b>87</b> |

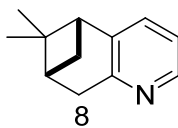
# 1. Введение

В настоящее время большое внимание уделяется энантиоселективному синтезу инновационных продуктов. Первичными источниками хиральности для энантиоселективного синтеза часто являются природные оптически активные соединения: алкалоиды, углеводы, аминокислоты, терпеновые соединения – моно-, сескви-, ди- и тритерпеноиды. Монотерпены выделяются среди этой группы лёгкой доступностью. Поэтому их удобно использовать в качестве строительных блоков для синтеза хиральных лигандов с определённым набором и расположением гетероатомов. Среди прочих хиральных молекул на основе монотерпенов в последние два десятилетия повышенный интерес вызывают пиридиновые производные. Пиридиновое ядро легко поляризуемо, и ион (например, переходного металла), координируясь к такой молекуле, имеющей терпеновый фрагмент, может быть переведён в органическую фазу и работать там как гомогенный катализатор асимметрического синтеза. В этом направлении терпеновые производные пиридинов широко исследуются (обзоры: [1, 2, 3]). Однако на фоне исследования хиральных пиридинов вообще ([4, 5, 6], обзоры: [7, 8, 9, 10, 11, 12]), потенциал терпеновых производных раскрыт слабо. Пиридиновый азот как гетероатом в таком случае имеет преимущество по отношению, например, к фосфору (в замещённых фосфинах) в том, что нет необходимости создания инертной атмосферы при синтезе и использовании комплексных соединений. Другое направление использования пиридиновых производных связано с возможностью получения лигандов с длинной сопряжённой системой, например, при введении фенильных заместителей, сшивке пиридиновых фрагментов в би- и терпиридины, создании фенантролиновой системы. Комплексы на основе таких лигандов могут иметь интересные люминесцентные свойства. Ещё одной причиной, обусловившей интерес к данной теме, является широкий спектр биологической активности, которую проявляют различные пиридиновые производные.

Таким образом, разработка методов получения новых и совершенствование методов синтеза известных пиридиновых производных, содержащих терпеновый фрагмент, является актуальной задачей.

Среди разнообразных молекул, содержащих монотерпеновый и пиридиновый фрагменты, чаще обращают на себя внимание такие структуры, где эти фрагменты входят в состав конденсированной системы. В такой ситуации хиральные центры монотерпена оказываются максимально приближены к пиридиновому кольцу, а весь структурный мотив оказывается конформационно жёстким. Среди монотерпеновых производных исследуются молекулы, где пиридиновое кольцо конденсировано с камфановым (например, [13]), карановым (например, [14]) и ментановым фрагментами (например, [15, 16]). Однако по литературным данным, подавляющее большинство исследований выполнено для систем, где пиридиновое кольцо конденсировано с пинановым остовом. По нашему мнению, это может быть связано с тем, что:

- 1) оба энантиомера как  $\alpha$ -пинена, так и  $\beta$ -пинена, которые используются как исходные вещества в синтезах, коммерчески доступны и сравнительно недороги;
- 2) потеря оптической активности связана с фрагментацией циклобутанового кольца – это позволяет проще детектировать такое нежелательное событие (в отличие, например, от производных ментанового ряда);
- 3) потеря оптической активности, связанная с фрагментацией циклобутанового кольца, требует более жёстких условий по сравнению, например, с циклопропановым циклом карана, что налагает ограничения на получение в карановом ряду таких веществ и дальнейшее их использование;
- 4) дальнейшую функционализацию полученных молекул по терпеновому остову в случае пинанового остова можно проводить по атому C8 без затрагивания асимметрических центров терпенового скелета, но в непосредственной их близости, что позволяет стереоселективно конструировать новый асимметрический центр в небольшое число стадий, в случае камфанового остова это невозможно:



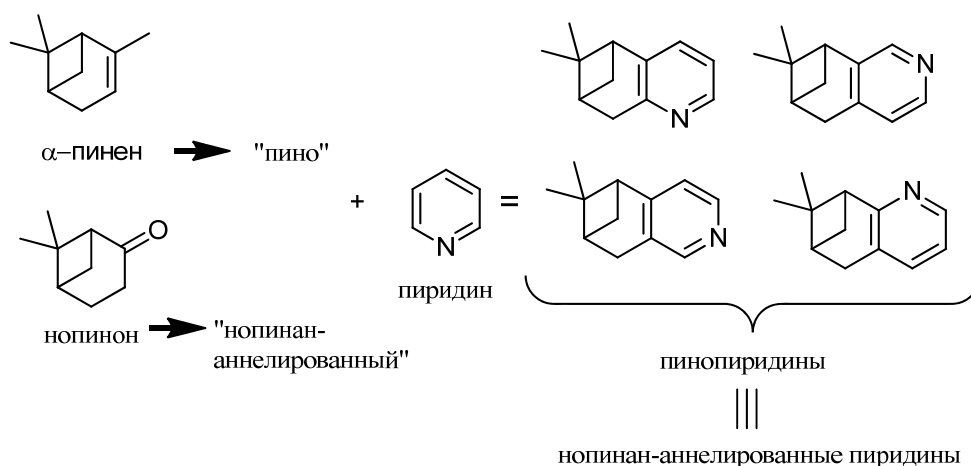
производное  
пинана



производное  
камфана

Пинопиридины – термин, под которым в данной работе мы понимаем соединения, содержащие фрагмент пинана, конденсированный с пиридиновым ядром. Строго говоря, молекула пинопиридина имеет в своей структуре пиридиновое ядро, конденсированное не с молекулой пинана, а с молекулой нопинана – 10-*нор*-пинана. Поэтому полное наименование такой молекулы звучит как «нопинан-аннелированный пиридин»

Целью данной работы является разработка новых способов получения пинопиридинов с различными заместителями в пиридиновом ядре и исследование их химических превращений в направлении введения гетероатомов в различные положения пинопиридиновой системы.



Для достижения поставленных целей были поставлены следующие задачи:

- 1) Изучить реакцию оксима пинокарвона с различными енаминами в присутствии трихлорида железа. Рассмотреть различные условия проведения реакции: влияние растворителя, температуры. Провести реакцию в присутствии различных кислот Льюиса. Оценить синтетический потенциал реакции.
- 2) Изучить возможности функционализации пинопиридинов в направлении построения хелатирующих лигандов. Для этого исследовать реакцию Манниха для пинопиридинов и возможность окисления пинопиридинов диоксидом селена с последующей функционализацией

на примере продукта конденсации оксима пинокарвона с ацетоуксусным эфиром.

В ходе работы изучена реакция оксима пинокарвона с различными енаминами в присутствии трихлорида железа. Показано, что наилучшим вариантом проведения реакции является метод без использования растворителя. Также проверены другие кислоты Льюиса, однако наилучшие результаты (выход, конверсия) найдены именно для шестиводного трихлорида железа. Выходы реакции – умеренные. Для енаминов с акцепторными заместителями выходы составляют до 39%, для енаминов с алкильными заместителями – 20-25%. Для моноениминов, у которых в вицинальном положении к аминогруппе есть карбонильная группа, реакция идёт дальше с образованием  $C_2$ -симметричных бипиридиновых производных с выходом 19-25%.

Разработано два подхода к полигетероатомным соединениям на основе пинопиридиновой системы, первый – по реакции Манниха с подходящим амином, второй – путём окисления с последующим восстановительным аминированием или бромированием и замещением брома гетероатом-центрированными нуклеофилами в метиленовой группе в  $\alpha$ -положении пиридинового фрагмента. Показано, что в условиях реакции Манниха регио- и стереоселективно образуются продукты аминометилирования со вторичными аминами (диметиламином и морфолином). Установлено, что восстановительное аминирование в случае *o*- и *n*-анизидинов стереоселективно даёт ожидаемые вторичные амины, а в случае *o*-фенилендиамин приводит к продукту пиридофеназинового типа в результате перегруппировки и окисления. Исследовано взаимодействие бромированных пинопиридиновых производных с морфолином и пиперазином и показано, что эта реакция является удобным методом получения производных пинопиридинов с дополнительными аминогруппами.

Полученные результаты показывают, что оксим пинокарвона является удобным исходным соединением для синтеза нопинан-аннелированных пиридинов и других замещённых пиридинов – перспективных лигандов для координационной химии. Полученные в работе соединения нашли применение в синтетической



практике Института неорганической химии им. А.В.Николаева СО РАН, где они изучаются в качестве полидентатных лигандов в комплексах переходных металлов.

Все вновь полученные соединения охарактеризованы необходимым набором физико-химических (температуры плавления, удельное вращение, элементный анализ) и спектральных данных (спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , включая двумерные корреляционные спектры  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  и  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , масс-спектры электронного удара и ионизации электроспреем, ИК-спектры и электронные спектры поглощения). Для ряда соединений строение доказано методом рентгеноструктурного анализа. Для некоторых синтезированных полигетероатомных соединений сотрудниками Института неорганической химии им. А.В.Николаева СО РАН получены и охарактеризованы комплексы переходных металлов, структуры которых решены методом РСА.

Автор выражает благодарность научному руководителю – профессору, д.х.н. Алексею Васильевичу Ткачёву, сотрудникам Лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН – за регистрацию молекулярных спектров, сотрудникам Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН – за выполнение микроанализов полученных органических веществ, сотрудникам Лаборатории терпеновых соединений к.х.н. Александру Михайловичу Агафонцеву и к.х.н. Сергею Николаевичу Бизяеву – за помощь и консультации в ходе экспериментальных исследований, к.х.н. Василию Дмитриевичу Колеснику за предварительные исследования в области превращений пинопиридинов, сотрудникам Лаборатории синтеза комплексных соединений ИНХ СО РАН профессору, д.х.н. Станиславу Васильеву Ларионову, к.х.н. Татьяне Евгеньевне Кокиной и Юлии Анатольевне Брылёвой и старшему научному сотруднику Лаборатории кристаллохимии ИНХ СО РАН Людмиле Александровне Глинской – за изучение синтезированных соединений в качестве лигандов в комплексах переходных металлов, а также сотрудникам Группы рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН д.х.н. Юрию Васильевичу Гатилову и д.х.н. Ирине Юрьевне Багрянской за проведение и интерпретацию рентгеноструктурных данных для синтезированных органических соединений.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках грантов: № 12-03-31078 мол\_а, № 10-03-00346-а и при поддержке правительства Российской Федерации, грант № 11.G34.31.0033.

### *Личный вклад соискателя*

Васильев Е.С. самостоятельно синтезировал исходные соединения и продукты реакции; проводил выделение и очистку веществ (перегонка в вакууме, перекристаллизация, колоночная хроматография, очистка растворителей). Анализ и интерпретация данных УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии выполнены совместно с научным руководителем. Поиск, анализ литературных данных и планирование синтеза выполнены совместно с Агафонцевым А.М. Запись спектров УФ-, ИК-, масс-, ЯМР и измерение величин углов оптического вращения выполнены сотрудниками Лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН. Элементные анализы методом сжигания выполнены сотрудниками Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН. Регистрация двумерных спектров ЯМР проведена д.х.н. Ткачёвым А.В. Рентгеноструктурный анализ синтезированных молекул выполнен д.х.н. Гатиловым Ю.В. и д.х.н. Багрянской И.Ю. в Группе рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН. Рентгеноструктурный анализ комплексов Zn(II) (синтезирован Т.Е.Кокиной) и Cd(II) (синтезирован Ю.А.Брылёвой) выполнен в ИНХ СО РАН Глинской Л.А.

## 2. Методы синтеза замещённых нопинан-аннелированных пиридинов и их превращения (Литературный обзор)

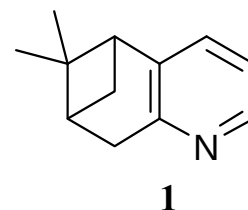
В данном обзоре будут рассмотрены пути синтеза пинопиридиновых молекул и возможности дальнейшей их модификации. В силу большого объёма литературных данных вопросы применения веществ этой группы в асимметрическом катализе (обзоры: [1, 2]) и в координационной химии (обзоры: [17, 18, 19]), как правило, рассмотрены не будут. Однако наиболее яркие результаты из этих областей будут отмечены. В данном литературном обзоре акцент сделан на конденсированных производных с одним и двумя пиридиновыми ядрами и на работах, наиболее близких собственному диссертационному исследованию. В обзор не вошли многочисленные работы по тер- и кватер- и сексипиридинам<sup>i</sup> (например, [20, 21]), фенантролинам, где зачастую используются те же синтетические методы, которые здесь разобраны для более простых молекул. Также не рассмотрены *N*-оксиды пиридинов (например, [22, 23]).

Классифицировать пинопиридины можно по нескольким признакам:

- 1) по типу гетероциклической системы (например, хинолиновая, акридиновая, фенантролиновая, бензофенантролиновая);
- 2) по числу пиридиновых ядер (системы с одним пиридиновым ядром, бипиридины, терпиридины и т.д.);
- 3) по типу гетероатомов, которые в дальнейшем будут образовывать комплекс с переходным металлом (*N*-лиганды, *N,P*-лиганды, *N,S*-лиганды).

В основу классификации в настоящем обзоре положены первый и второй признаки.

Молекулу пинопиридина **1**, то есть 6,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолина, можно рассматривать как замещённый тетрагидрохинолин или как замещённый пиридин (считая конденсированный пинановый фрагмент не



---

<sup>i</sup> В оригинальных англоязычных статьях эти соединения называют соответственно *terpyridine*, *quaterpyridine* и *sexipyridine*.

частью остова, а заместителем). Под словами «тип гетероциклической системы» в этой классификации мы будем считать пинопиридин **1** замещённым пиридином.

## **2.1 Сокращения и обозначения, принятые в тексте**

Поскольку все известные данные о нопинан-аннелированных пиридинах опубликованы только в англоязычных журналах, мы сочли уместным сохранить общепринятые английские сокращения и обозначения для облегчения сопоставления изложенных результатов с оригинальными научными работами, использованными как источники при составлении сводки литературных данных:

|                   |                                            |
|-------------------|--------------------------------------------|
| Bn                | → бензил                                   |
| DABCO             | → 1,4-дiazобисцикло[2.2.2]октан            |
| DMAP              | → 4-( <i>N,N</i> -диметиламино) пиридин    |
| DCM               | → дихлорметан                              |
| DMF               | → ДМФ = диметилформамид                    |
| dppe              | → 1,2-бис(дифенилфосфино)этан              |
| LDA               | → диизопропиламид лития                    |
| MTBP              | → 5-метил 1- <i>трет</i> -бутилпиридин     |
| <i>m</i> -CPBA    | → <i>m</i> -хлорнадбензойная кислота       |
| Ms                | → метансульфонил                           |
| NBS               | → <i>N</i> -бромсукцинимид                 |
| Py                | → пиридин                                  |
| THF               | → тетрагидрофуран                          |
| THP               | → тетрагидропиранил                        |
| Tf <sub>2</sub> O | → ангидрид трифторметансульфокислоты       |
| TMEDA             | → <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилэтилендиамин |
| rt                | → комнатная температура                    |
| Woc               | → <i>трет</i> -бутилоксикарбонил           |
| <i>ee</i>         | → энантиомерный избыток                    |

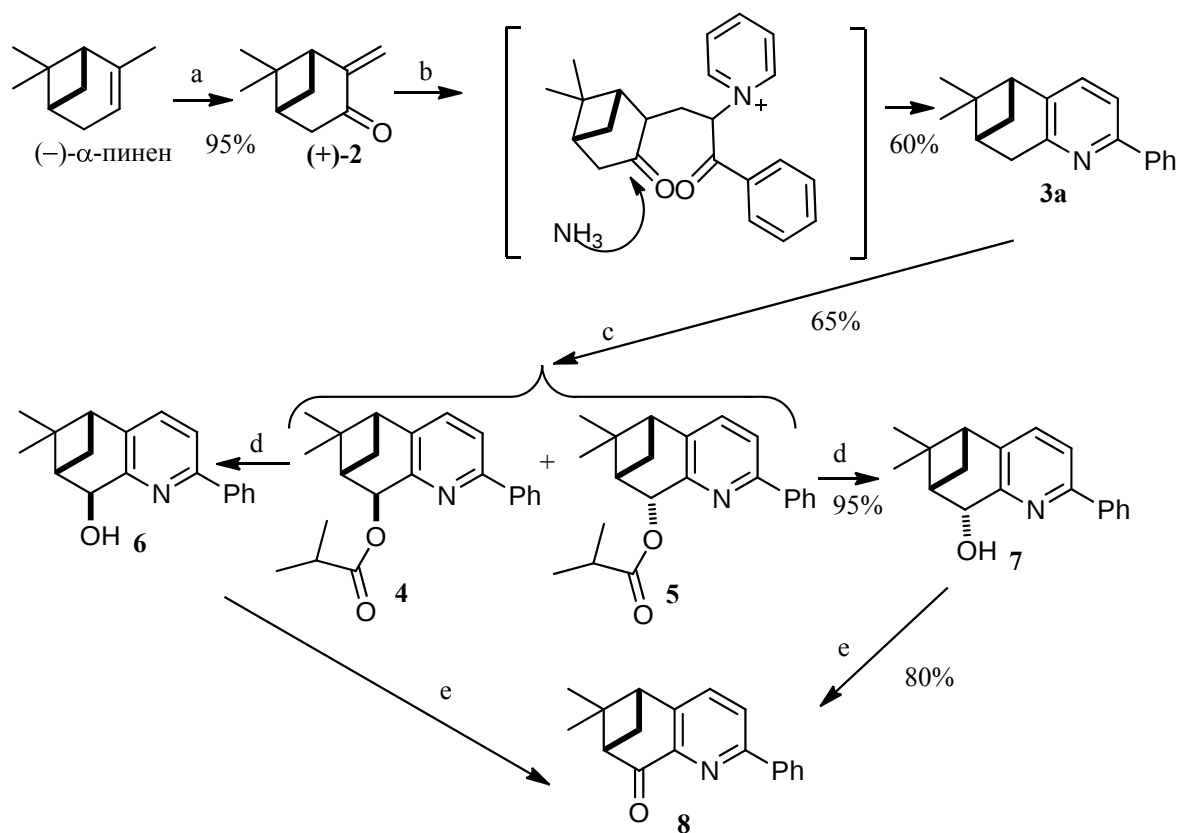
## 2.2 Молекулы, не содержащие фрагмента 2,2'-бипиридина

### 2.2.1 2-Фенилпиридины

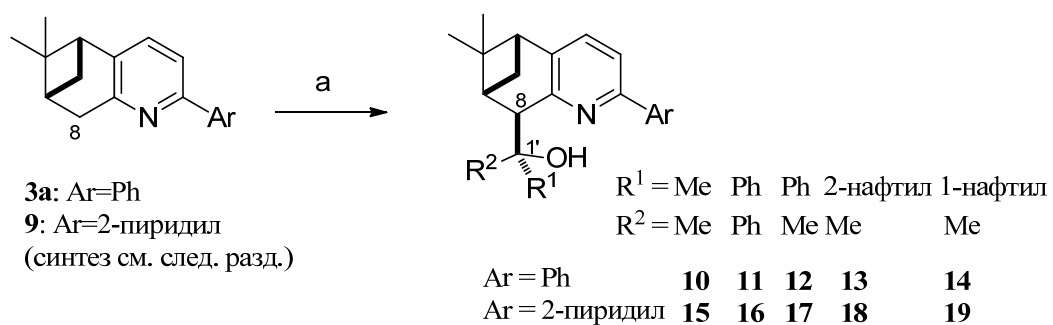
Одной из первых работ обсуждаемой темы был синтез и исследование некоторых превращений *N,O*-лигандов системы 2-фенилпиридина **3a** [24] (Схема 1). Так, (+)-пинокарвон (+)-**2**, полученный окислением (–)- $\alpha$ -пинена при помощи синглетного кислорода ([25, 26]), на ключевой стадии реагирует по реакции Крёнке [27] с фенацилпиридинийбромидом, давая 2-фенилпиридин **3a**. Последний окислялся в *N*-оксид при помощи надуксусной кислоты, после чего проводилась перегруппировка Боекелхайде действием ангидрида изобутановой кислоты, давая смесь диастереомерных сложных эфиров **4** и **5** (**4**:**5**=65:35) [28]. Сложный эфир **4** выделяли при помощи перекристаллизации из гексана, изомер **5** очищали при помощи колоночной хроматографии (силикагель, гексан-этилацетат 10:1). Спирты **6** и **7** получались при гидролизе соответственно изомерных сложных эфиров **4** и **5**, а при окислении хромовой кислотой превращались в кетон **8**.

Впоследствии был получен другой ряд *N,O*-лигандов на основе 2-фенилпиридина **3a** [29] (Схема 2). Фенилпиридин **3a** и бипиридин **9** (см. след. раздел) литиировались при помощи LDA по атому C8, полученные продукты вводились в реакцию с серией кетонов, давая соответственно спирты **10**, **11**, **12**, **13**, **14** и **15**, **16**, **17**, **18**, **19**. В случае прохиральных кетонов образуется новый асимметрический центр. В зависимости от природы кетона может образоваться как один диастереомер (с 1-ацетонафтоном), так и оба возможных диастереомера (с ацетофеноном и 2-ацетонафтоном). В обоих случаях диастереомеры разделяли колоночной хроматографией. Конфигурация атома C'1 для пиридина **19** определена методом РСА, для остальных лигандов она определялась на основании анализа величин химических сдвигов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H.

## CXEMA 1



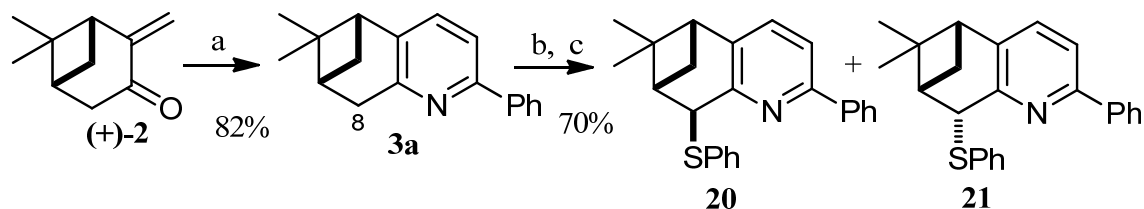
## CXEMA 2



(a)  $LDA$ , THF,  $-40\text{ }^{\circ}C$ , затем  $R_1COR_2$ .

В другой работе был получен ряд *N,S*-лигандов 2-фенилпиридиновой серии [30] (Схема 3).

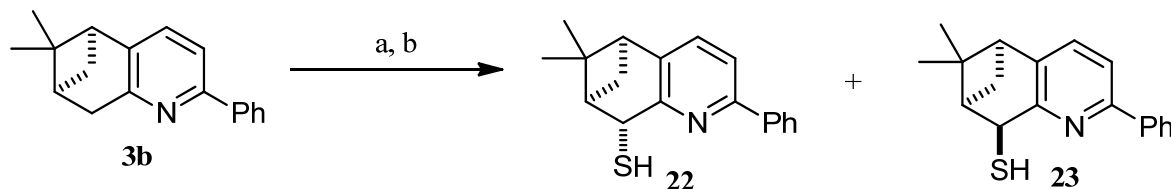
СХЕМА 3



(a) фенацилпиридиний йодид, AcOH, AcONH<sub>4</sub>, 120 °C, 4 ч; (b) BuLi, THF, 1 ч при –78 °C, затем 1 ч при 0 °C; (c) PhSO<sub>2</sub>SPh, THF, затем медленно до rt, хроматография: силикагель, толуол/петролейный эфир 1:1.

(+)-Пинокарвон (+)-2, реагируя с 1-фенацилпиридиний иодидом [31], даёт пиридин **3a** с выходом 82 %. Раствор литиированного по атому C8 пиридина **3a**, полученного обработкой последнего BuLi при –78 °C в течение 1 ч, а затем 1 ч при 0 °C, вводится в реакцию с *S*-фенилбензолтиосульфонатом при –78 °C, давая смесь сульфидов **20:21** 3:1, которая разделяется хроматографически.

СХЕМА 4



(a) BuLi, TMEDA, THF, 1 ч при –78 °C, затем 2 ч при –30 °C; (b) S<sub>8</sub>, THF, –78 °C, затем rt.

Есть данные о синтезе тиолов **22** и **23** (Схема 4) [32]. Процедура аналогична синтезу производных **20** и **21** с той лишь разницей, что литиированный по C8 пиридин **3b** обрабатывают элементарной серой. Продукты **22** и **23** в соотношении 3:1 разделяют колоночной флэш-хроматографией. Лиганды **22** и **23** тестировали как асимметрические катализаторы для реакции диэтилцинка с бензальдегидом, но результаты этих тестов оказались разочаровывающими. В случае тиолов **22** и **23** в ходе реакции асимметрического синтеза образуется пятичленный хелатный цикл с участием цинка, координированного с серой и азотом. С целью улучшить

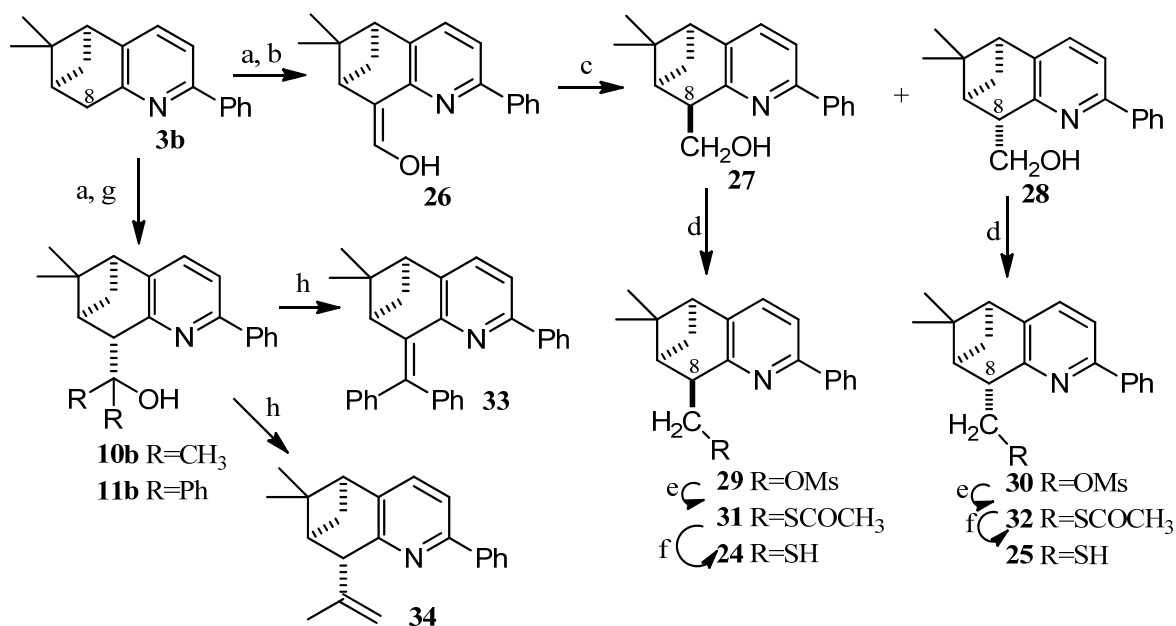
результаты асимметрической индукции за счёт образования шестичленного хелатного цикла, авторы предложили синтез лигандов **24** и **25** (Схема 5) на основе 2-фенилпиридиновой системы. Литиированное производное **3b** обрабатывали ДМФ при  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  и получали енол **26**, который восстанавливали борогидридом натрия в смесь диастереомерных спиртов **27** и **28** в соотношении 3:7. Эти диастереомеры были разделены при помощи колоночной хроматографии на длинной колонке и превращены в мезилаты **29** и **30** соответственно, которые обрабатывали пятью эквивалентами тиацетата калия в этаноле при кипячении, получая ацетаты тиолов **31** и **32**. Наконец, восстановление алюмогидридом лития ацетатов **31** и **32** приводило к метантиолам **24** и **25**. После удачного синтеза первичных тиолов **24** и **25** авторы осуществили попытку синтеза тиолов с третичным заместителем на основе обсуждаемой 2-фенилпиридиновой системы **3b**. Так, литиированное по C8 производное **3b** после обработки бензофеноном давало спирт **11b** в виде одного диастереомера. После первой попытки прямой замены гидроксигруппы на тиольную группу действием реагента Лоуэссона [33] из реакционной смеси был выделен только продукт дегидратации **33**. Поэтому авторы ввести атом хлора на место гидроксигруппы спирта **11b** другим методом. В качестве реагентов были выбраны триметилсилилхлорид/триэтиламин [34]. Однако опять из реакционной смеси был выделен лишь продукт дегидратации **33**. Для того чтобы избежать нежелательного процесса дегидратации, использовали другой спирт **10b**, который получался при обработке литиированного производного **3b** ацетоном. Но и в этом случае попытка превратить его в хлорид привела к продукту отщепления воды **34**. Далее, авторы пробовали получить целевой тиол присоединением тиацетата к алкену **34**, также были проведены эксперименты с использованием  $\text{TiCl}_4$  [35],  $\text{HClO}_4$  [36] и попытка провести реакцию литиированного по C8 пиридина **3b** с адамантантионом, но ничего из этого не привело к получению желаемого тиола.

Лиганды **10b**, **11b**, **24**, **25**, **27** и **28** тестировались для асимметрического катализа в реакции присоединения диэтилцинк к бензальдегиду. Среди прочего стоит отметить, что тиопроизводные **24** и **25** (выходы соответственно 88 % и 76%, *ee* 51 % и 51 %) показали лучшие результаты, чем гидроксипроизводные **27** и **28** (выходы соответственно 77 % и 83 %, *ee* 13 % и 28 %). Наиболее интересным фактом является то, что диастереомеры **24** и **25** (то же касается и гидроксипроизводных **27** и



**28**), хотя и отличаются конфигурацией только атома C8, приводят к разным энантиомерам 1-фенилпропанола. То есть эти эпимеры можно назвать псевдоэнантиомерами. Как и предполагалось авторами, третичные спирты **10b** и **11b** показали лучшие результаты, чем первичные спирты **27** и **28**.

### СХЕМА 5

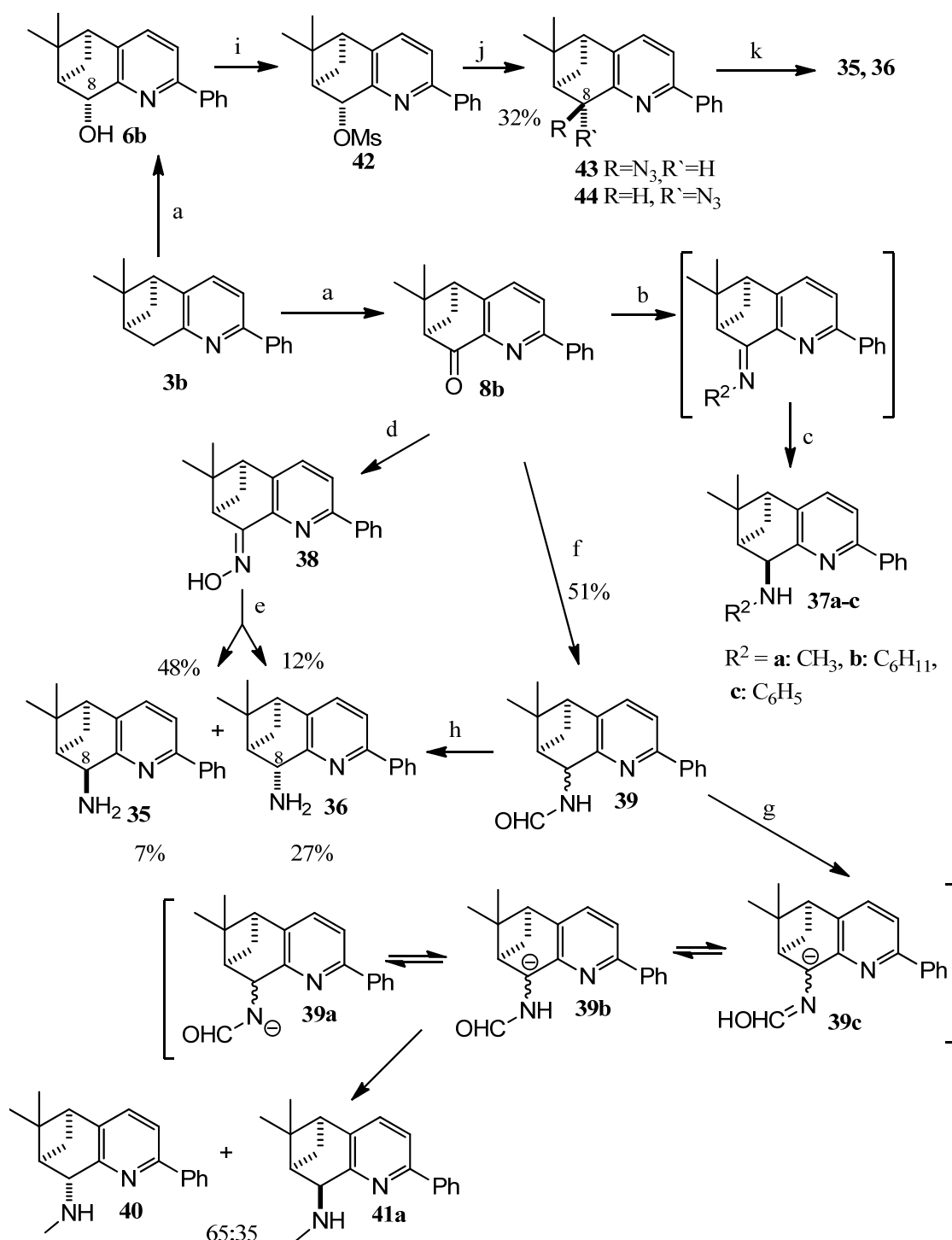


(a) BuLi, TMEDA, THF, 1 ч при  $-78^{\circ}\text{C}$ , затем 2 ч часа при  $-30^{\circ}\text{C}$ ; (b) DMF при  $-60^{\circ}\text{C}$ ; (c) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; (d) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (e) 5 экв. KSAc, EtOH, кипячение; (f) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O; (g) MeCOMe или PhCOPh; THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; (h) SOCl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt.

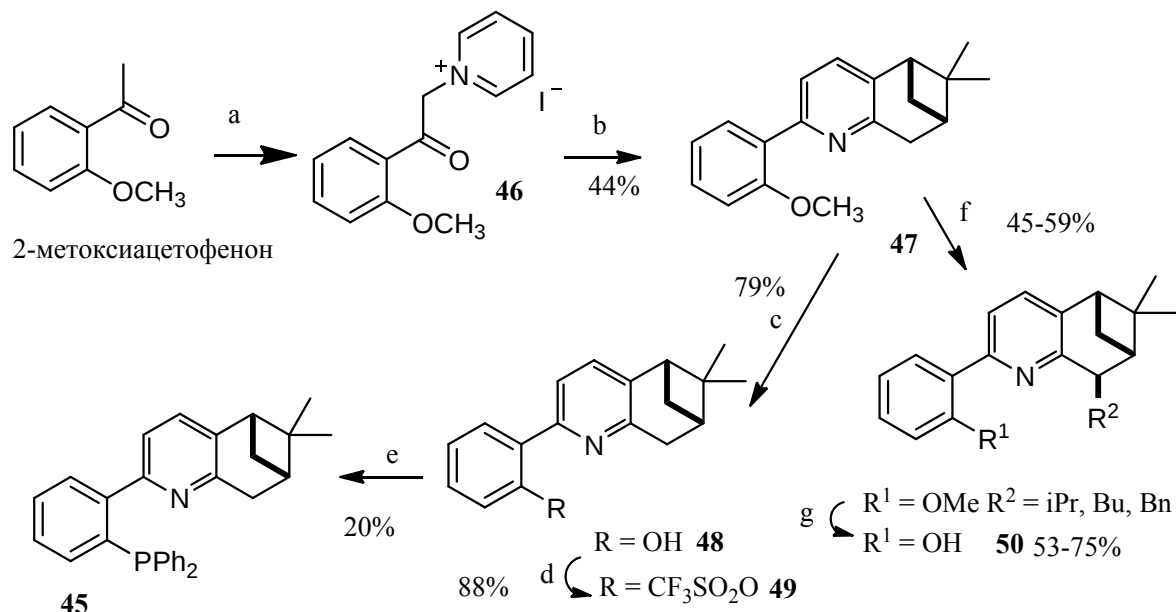
Осуществлён синтез 8-аминозамещённых лигандов **35** и **36** [37] (Схема 6). Кетон **8b** реагирует с аминами (метиламином, циклогексиламином и бензиламином), затем следует восстановление борогидридом натрия имина без выделения последнего с образованием вторичных аминов **37a-c**. Во всех случаях восстановление протекало стереоспецифично с образовыванием *цис*-изомера. Далее авторы решили получить оба эпимера 8-аминопинопиридина **35** и **36**. Их удалось получить двумя путями. Обработка кетона **8b** гидрохлоридом гидроксиламина приводила к соответствующему оксиму **38**, который восстанавливался алюмогидридом лития в смесь аминов **35** и **36** в отношении 8:2 (смесь разделяли хроматографически). Действие на кетон **8b** муравьиной кислоты и формамида (реагент Лейкарта) приводило к образованию смеси неделимых хроматографически

диастереомерных формамидов **39**, гидролиз которой давал смесь аминов **35** и **36** в отношении 2:8, но с низкими выходами на последней стадии (7 % и 27 %, соответственно). Хотя этот метод неудобен для получения первичных аминов, его можно использовать для получения *транс*-*N*-метиламина **40**, который недоступен по реакции восстановительного аминирования. Так, восстановление алюмогидридом лития формилпроизводного **39** приводит к вторичному амину **40** наряду с его эпимером **41a** в соотношении 65:35, которое отлично от того, которое получено для **35** и **36** при гидролизе формилпроизводного **39**. По мнению авторов, это может быть вызвано равновесием таутомерных форм енолов **39a-c**, возникающих в основных условиях восстановления алюмогидрида лития. Был разработан третий путь синтеза аминов **35** и **36**. Так, гидроксипроизводное **6b**, доступное из пинопиридина **3b**, превращалось в соответствующий мезилат **42**, который обрабатывали азидом натрия в ДМФ. Реакцию проводили 24 ч при 90 °C [38] и обнаружили наряду с азидом **43** его эпимер **44** в соотношении 85:15, соответственно (суммарный выход 32 %). Образование карбокатиона могло бы объяснить стереохимический результат нуклеофильного замещения, а также низкий выход, поскольку в случае классического SN2-процесса следует ожидать образование только продукта **43**. Восстановление хроматографически неразделимой смеси азидов водородом на палладизированном угле приводило к аминам **35** и **36** в соотношении 73:27 с очень низким выходом.

Для синтеза пиридина **45** [39] был использован метод Крёнке (Схема 7). (–)-Пинокарвон (–)-**2** подвергался аннелированию с помощью 1-фенацилпиридиний-иодида **46**, полученного по реакции 2-метоксиацетофенона с иодом в пиридине. Полученное метоксипроизводное **47** деметилировали в фенол **48**, из которого был получен трифлат **49**. Далее, обработка трифлата **49** дифенилфосфином в ДМФ привела к целевому фосфину **45**. Среди побочных продуктов был найден соответствующий *N*-оксид. Метоксифенилпиридин **47** был превращен в анион и алкилирован галогенидами, после замены метоксигруппы на гидроксил были получены производные **50** [40].



(a) см. Схема 1, стадии с и d (b) R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>, кат. BF<sub>3</sub>, бензол кипячение; (c) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, rt, (d) NH<sub>2</sub>OH, EtOH; (e) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, кипячение; (f) HCOOH/HCONH<sub>2</sub>, 120 °C, 7 ч; (g) LiAlH<sub>4</sub>, THF, кипячение; (h) KOH, EtOH, кипячение, 4 ч; (i) MsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DCM, 24 ч; (j) NaN<sub>3</sub>, DMF, rt, 24 ч; (k) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, 24 ч.

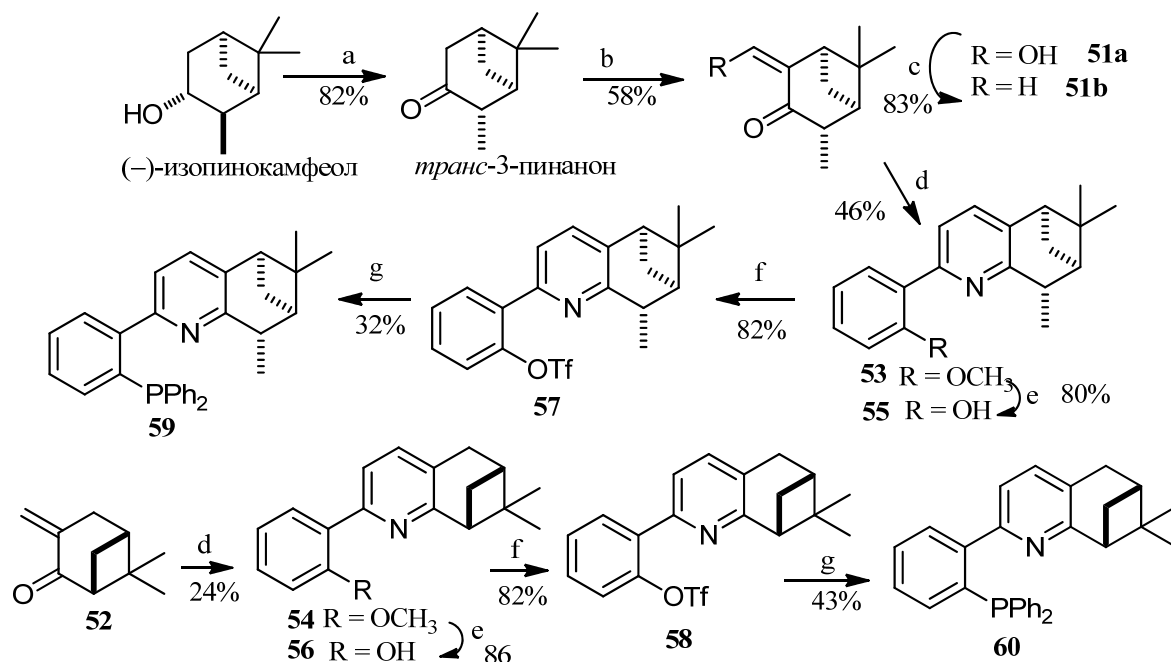


(a) I<sub>2</sub>, Py; (b) (–)-**2**, AcOH, AcONH<sub>4</sub>, 120 °C; (c) BBr<sub>3</sub>, DCM; (d) (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>O, Py, DCM; (e) HPPPh<sub>2</sub>, 10% мол. NiCl<sub>2</sub>(dppe), DABCO, DMF, 100 °C; (f) LDA, THF, 1 ч при –78 °C; 1 ч при 0 °C; затем *i*PrI или BuBr или PhCH<sub>2</sub>Br, THF, –78 °C, затем rt; (g) Py·HCl, 200 °C 14 ч.

Метод синтеза пиридинов по Крёнке был использован для ряда других  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов (Схема 8) [39]. Так, соединения **51** и **52**, получаемые из (–)-изопинокамфеола [41] и (–)- $\beta$ -пинена (см. Схему 9), образуют соответственно метоксипроизводные **53** и **54**, которые подвергаются деметилированию и превращаются в трифлаты **57** и **58**. В ходе кросс-сочетания дифенилфосфина с последними образуются фосфины **59** и **60**. Лиганды **45**, **59** и **60** были испытаны в реакции асимметрического палладий-катализируемого аллильного замещения, для пиридина **60** величина энантиомерного избытка достигала 71 % [39].

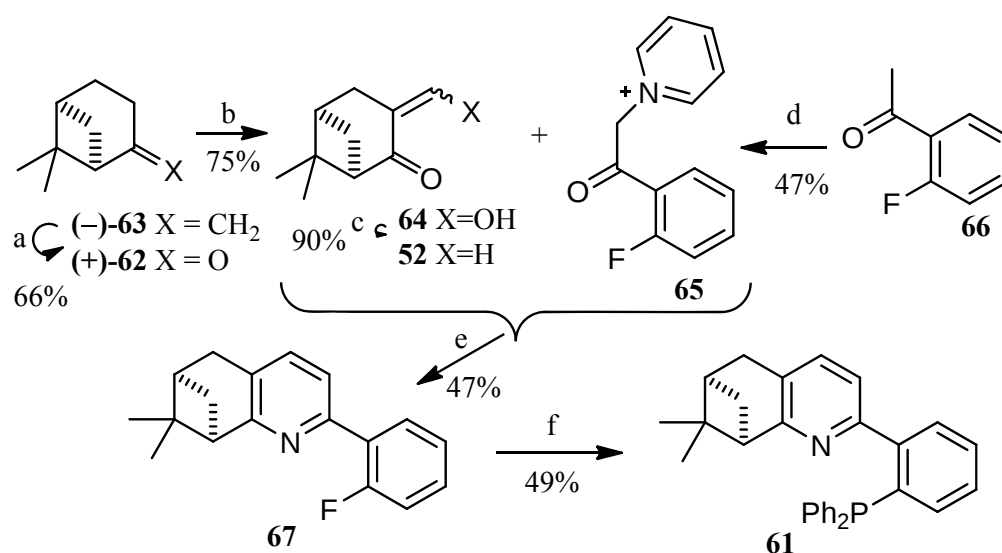
Разработан синтез *N,P*-лиганда 2-фенилпиридиновой серии **61** (Схема 9) [42]. Так, (+)-нопинон **62**, полученный из (–)- $\beta$ -пинена **63** по реакции окислительного расщепления, конденсировался с этилформиатом с образованием 1,3-дикарбонильного соединения **64**. Далее альдольная переконденсация с формальдегидом приводила к ненасыщенному кетону **52**, который вводился в реакцию Крёнке с солью пиридиния **65**, давая фторфенилпиридин **67**. Обработка последнего дифенилфосфидом калия приводила к фосфину **61**.

## СХЕМА 8



(a)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ацетон; (b)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ , Na,  $\text{Et}_2\text{O}$ , 15 ч;  $\text{HCl}$ ; (c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{HCOH}$ , rt, 50 мин.; (d) **46**,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{AcONH}_4$ , 120-140 °C, 4-20 ч; (e)  $\text{BBr}_3$ , DCM; (f)  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ , Py, DCM; (g)  $\text{HPPH}_2$ , 10 мол. %  $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$ , DABCO, DMF, 100 °C.

## СХЕМА 9

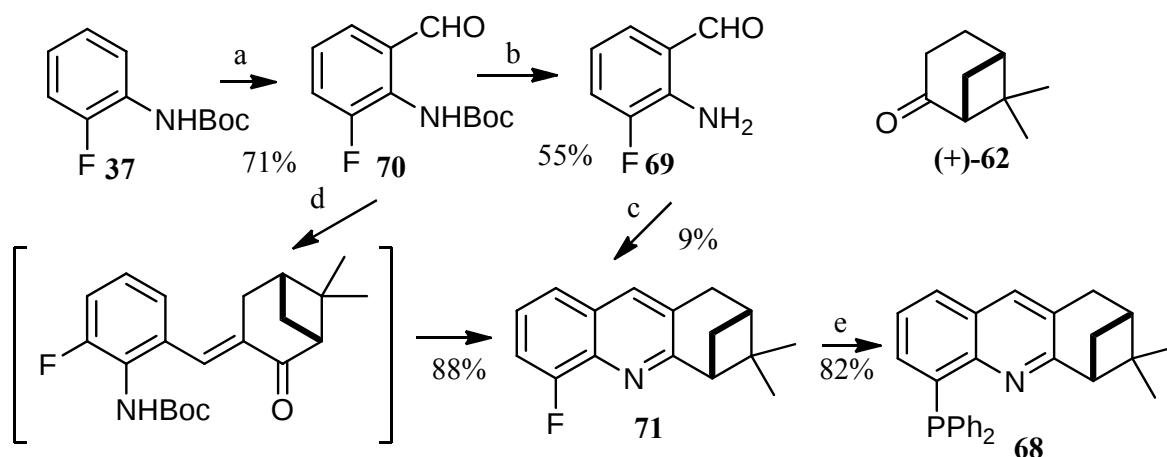


(a) кат.  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{Me}_3\text{NO}$ , Py,  $\text{NaIO}_4$ ,  $t\text{BuOH-H}_2\text{O}$ , rt, 30 мин., затем кипячение 2 ч; (b)  $\text{HCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{MeONa}$ , толуол, rt, 10 ч; (c) 37%  $\text{CH}_2\text{O}$ , в  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , эфир, rt, 2 ч; (d)  $\text{I}_2$ , Py, 100 °C, 2 ч; (e)  $\text{AcONH}_4$ ,  $\text{AcOH}$ , 90 °C, 3 ч; (f)  $\text{Ph}_2\text{PH}$ ,  $t\text{BuOK}$ , 18-краун-6, THF, rt, 48 ч.

### 2.2.2 Хинолины

На основе конденсации Фридлендера был синтезирован ряд *N,P*-лигандов типа **68** [43] (Схема 10). Так, 2-амино-3-фторобензальдегид **69**, полученный при гидролизе *трет*-бутилоксикарбонильного производного **70** [44], подвергался конденсации Фридлендера с (+)-нопиноном (+)-**62**, давая 5-фтортетрагидроакридин **71** с выходом 9 %. Очень низкий выход, возможно, обусловлен самоконденсацией *о*-аминоарилальдегида. Был предложен метод, позволяющий избежать выделения *о*-аминоарилальдегида. Таким образом, *N*-Вос альдегид **70** вводился в реакцию с кетоном (+)-**62** при перемешивании в диоксане с *трет*-бутилатом калия при комнатной температуре в течение 2 ч с последующим добавлением водного раствора 3N HCl. Нагревание смеси при кипячении в течение 2 ч привело к продукту **71** с выходом 88 %. Наконец, обработка арилфторида **71** дифенилфосфидом лития привела к дифенилфосфиноакридину **68** с хорошим выходом (82 %).

СХЕМА 10

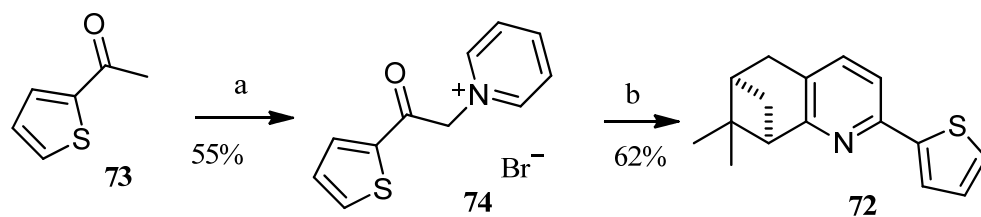


(a) *t*BuLi,  $-78$  до  $-50$  °C, 3 ч, затем DMF,  $-78$  °C до rt; (b) HCl (3 N), диоксан,  $60$  °C, 1 ч; (c) (+)-**62**, карбитол, KOH в MeOH насыщ., 9%; (d) (+)-**62**, *t*BuOK, диоксан, rt, 2 ч, затем 3 N HCl, кипячение, 2 ч, 88%; (e) LiPPh<sub>2</sub>, THF,  $-10$  °C, 0,5 ч, затем  $60$  °C, 2 ч.

### 2.2.3 2-Замещенные пиридины (кроме фенил- и пиридилзамещенных)

Осуществлён синтез 2-тиенилпиридина **72** по реакции Крёнке пиридиновой соли **74** с  $\alpha,\beta$ -непредельным кетоном **52** (Схема 11) [45].

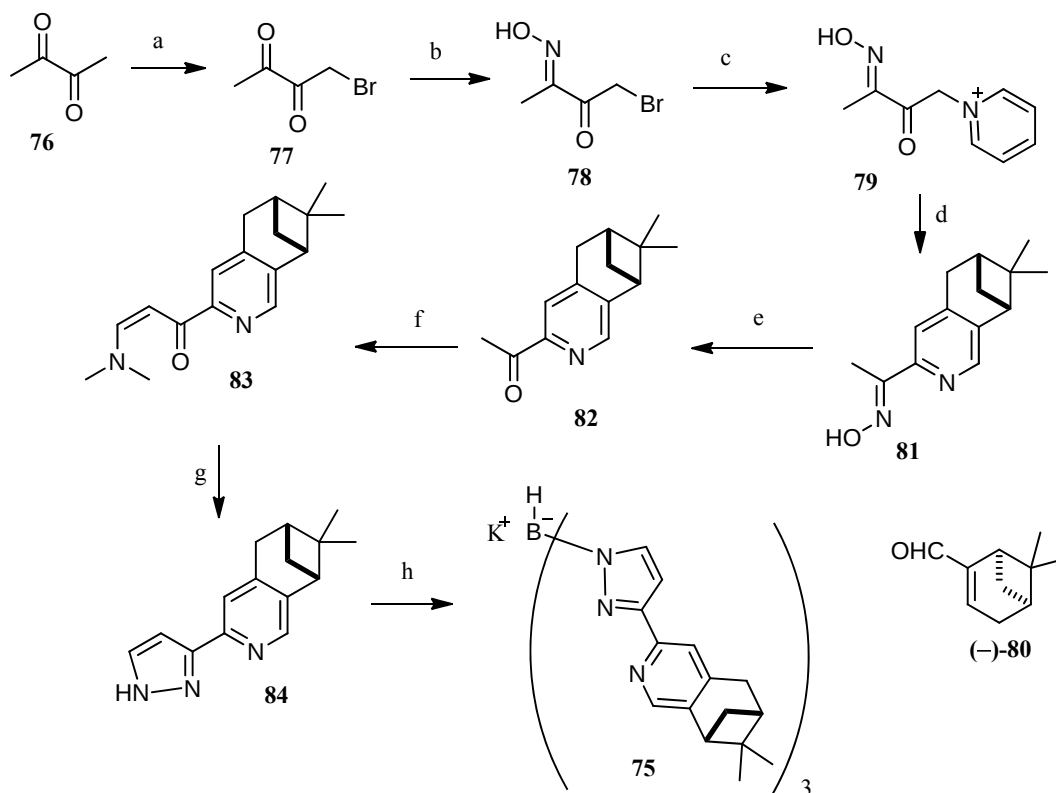
## СХЕМА 11



(a)  $\text{Br}_2$ , Fe,  $\text{CCl}_4$ , 60 °C, 3 ч затем Py, rt 15 ч; (b) **52**, HOAc,  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , 120 °C, 16 ч.

Разработан синтез трис(пиридилпиразолил)гидробората **75** (Схема 12) [46]. Одна карбонильная группа 1-бромбутандиона-2,3 **77** переводится в оксимную, и полученный кетоксим **78** превращается в соль Крёнке **79**. Пиридиниевая соль **79** вступает в реакцию с (–)-миртеналем **80**, что после дезоксиминирования приводит к ацетилпиридину (**81**→**82**). Затем ацетильную группу превращают в пиразольную, которая, в свою очередь замещает водород в боратном ионе с образованием соли **75**.

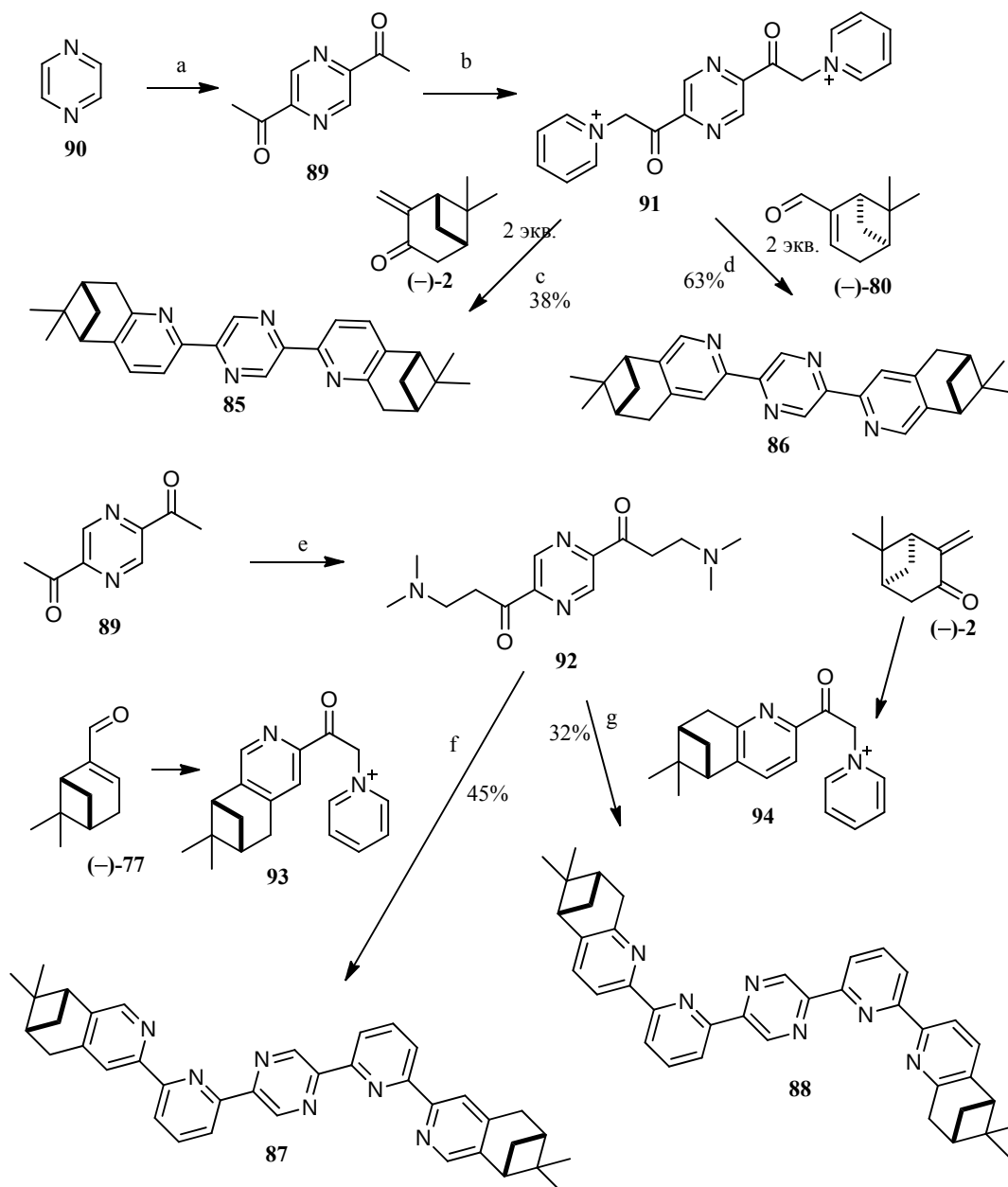
## СХЕМА 12



(a)  $\text{Br}_2$ , 0 °C; (b)  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 0 °C; (c) Py,  $\text{Et}_2\text{O}$  rt (d) (–)-миртеналь **80**,  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , DMF, 80 °C; (e) водн. HCl, кипячение; (f) DMF–диметилацеталь, кипячение 6 ч; (g) гидразин гидрат, EtOH, 60 °C, 30 минут; (h)  $\text{KBH}_4$ , 4-метиланизол, кипячение, 24 ч.

Разработан синтез пиразиновых производных **85-88** (Схема 13) [47]. 2,5-Диацетилпиразин **89**, полученный по радикальному ацетилированию пиразина **90**, превращали в дипиридиновую соль **91**, которую вводили в реакцию Крёнке с двумя эквивалентами непредельного карбонильного соединения с образованием пиразинов **85** и **86**.

## СХЕМА 13



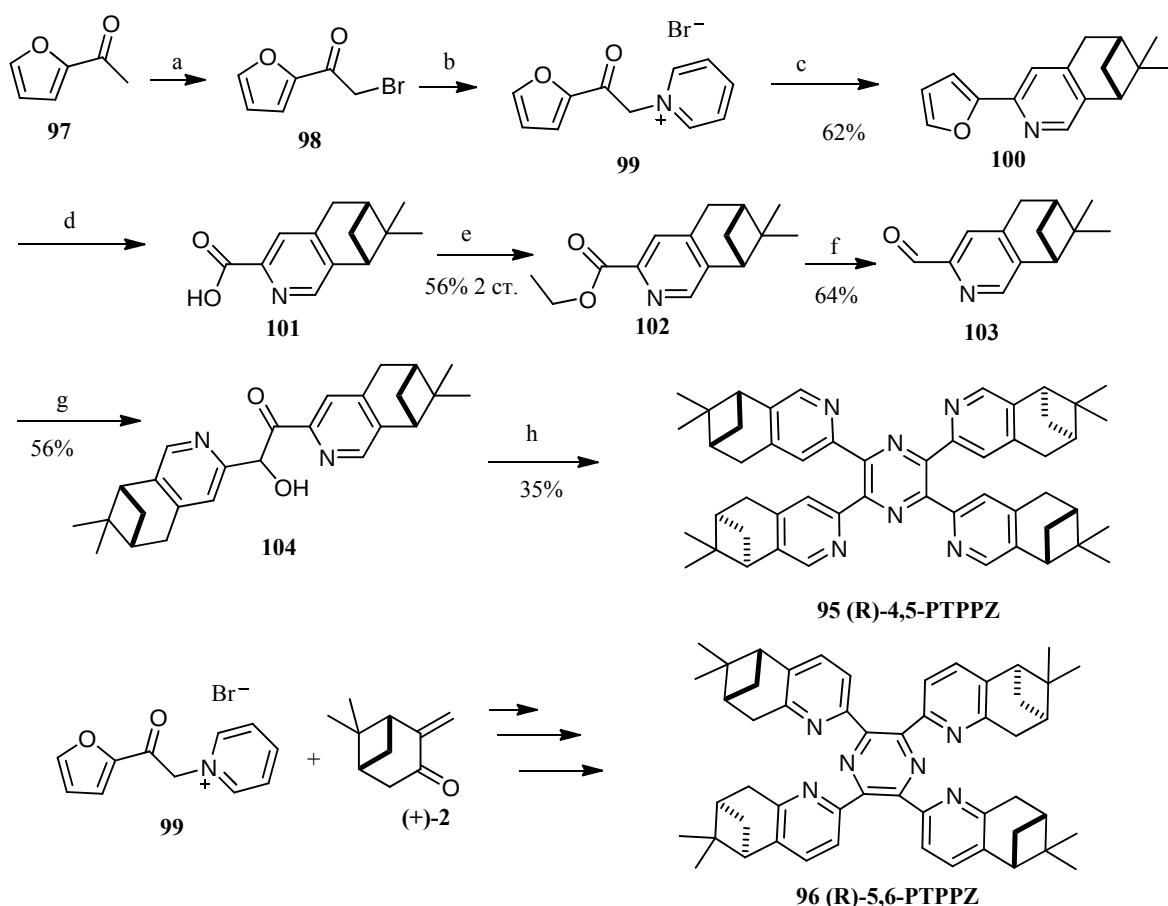
(a) *t*BuOOH, CH<sub>3</sub>COH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, FeSO<sub>4</sub>; (b) I<sub>2</sub>, Py; (c) NH<sub>4</sub>OAc, HOAc, Ac<sub>2</sub>O, 5 ч кипячение; (d) NH<sub>4</sub>OAc, формамид, 60 °С ночь; (e) [H<sub>2</sub>C=N<sup>+</sup>Me<sub>2</sub>]Cl; (f) NH<sub>4</sub>OAc, формамид 15 ч 60 °С, 5 ч 80 °С; (g) NH<sub>4</sub>OAc, MeOH, 20 ч 80 °С.



Для синтеза бис(бипиридил)пиразинов **87** и **88** использовано не  $\alpha,\beta$ -непредельное соединение, а его предшественник – диамин **92** (доступный по реакции Манниха из диацетилпиридина **83**) и пиридиновые соли **93** и **94**, уже содержащие фрагмент пинопиридина. Это удачный пример того, как группе фон Зелевского удаётся избежать реакции сочетания (Стилле, Сузуки, никель-катализируемое сочетание) на конечных стадиях синтеза, поскольку эти реакции, как будет видно из следующего обсуждения, часто протекают с низкими выходами, что приводит к большому риску при осуществлении синтетической схемы в целом (рискованные стадии предпочтительно осуществлять в середине или начале многостадийной цепочки).

Получены производные тетрапиридилпиразинового типа **(R)-4,5-PTPPZ 95** и **(R)-5,6-PTPPZ 96** (Схема 14) [48].

## СХЕМА 14



(a) Br<sub>2</sub>; (b) Py; (c) (–)-**80**, NH<sub>4</sub>OAc, HOAc, 120 °C, ночь; (d) HNO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>VO<sub>3</sub>; кипячение; (e) EtOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; (f) LiAlH<sub>4</sub>, THF –78 °C; (g) NaCN, Py, 100 °C, 0.5 ч; (h) NH<sub>4</sub>OAc 180 °C 1 ч без растворителя.

Интересно отметить, что в реакцию Крёнке вовлекалась пиридиновая соль **99**, где фурановый заместитель в дальнейшем выступал в качестве защищенной альдегидной функции. Однако её снятие проходило в довольно жестких условиях ( $\text{HNO}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{VO}_3$ , кипячение, выход 56%). Эфир **102** восстанавливали в альдегид **103**, который при бензоиновой конденсации приводил к пиридоину **104**. Последний при нагревании с ацетатом аммония без растворителя образовывал тетрапиридилпирозин **95**. Аналогично, когда вместо (–)-миртеналя **80** на стадии реакции Крёнке использовали (–)-пинокарвон (–)-**2**, то в качестве конечного продукта получали лиганд **96**.

## 2.3 Молекулы, содержащие фрагмент 2,2'-бипиридина

### 2.3.1 2,2'-Бипиридины

На рисунке 1 показана нумерация атомов в замещённом 2,2'-бипиридине. Один нопиановый фрагмент может занимать положения 5 и 6 (два варианта), положения 4 и 5 (два варианта), положения 3 и 4 (два варианта).

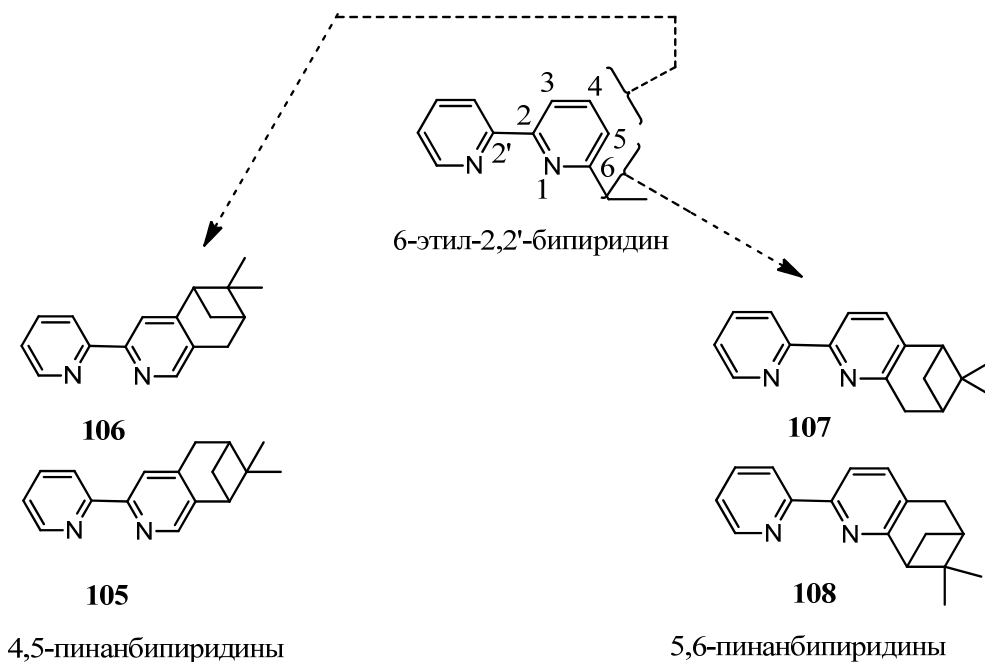
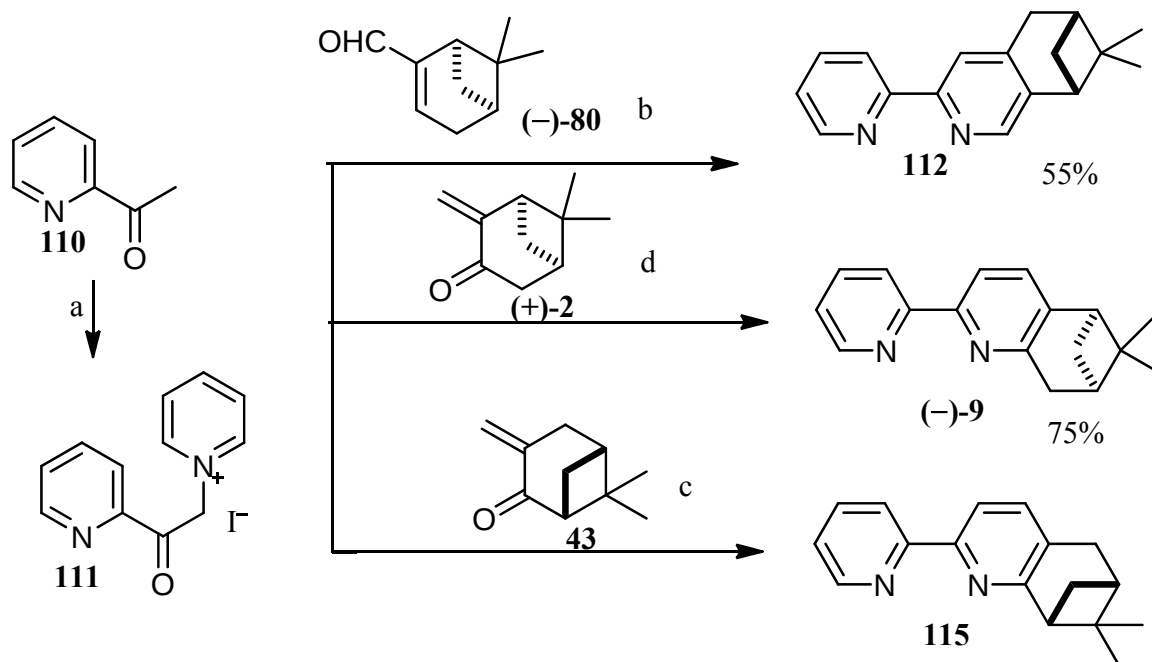


Рисунок 1. Номенклатура 2,2'-бипиридинов, конденсированных с нопиановым фрагментом

Производные веществ **105** и **106** являются 4,5-пинобипиридинами, а вещества **107** и **108** – 5,6-пинобипиридинами.

Одной из первых работ был синтез 4,5-пинобипиридина **112**, 5,6-пинобипиридина **9** [49], [2] и позже – 5,6-пинобипиридина **115** [50] (Схема 15).

СХЕМА 15



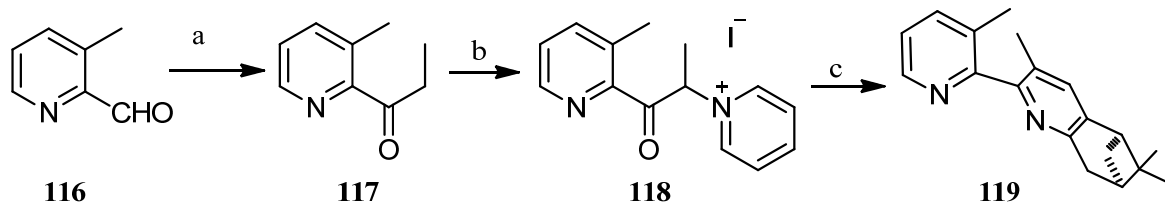
(a)  $I_2$ , пиридин; (b) **109**,  $NH_4OAc$ ,  $HCONH_2$ ,  $100^\circ C$ , 12 ч; (c) **43**,  $AcOH$ ,  $AcONH_4$ ,  $100^\circ C$ , 3 ч; (d) (+)-**2**,  $NH_4OAc$ ,  $HCONH_2$ ,  $70^\circ C$ , 6 ч.

Эти вещества получают по реакции Крёнке  $\alpha,\beta$ -непредельного карбонильного соединения ((-)-**80**, (+)-**2** и **43**) с 2-ацетилпиридинпиридиниййодидом **111**. По аналогичной схеме из пиридиниевой соли **118** и пинокарвона (+)-**2** получен бипиридин **119** (Схема 16), который использовался в реакции Нозаки-Хияма-Киши в качестве хирального катализатора [51].

Молекулы бипиридинов **112** и **9** интересны тем, что легко могут быть превращены в ряд замещённых по пинановому фрагменту бипиридиновых производных. Протон в  $\alpha$ -метиленовой группе лигандов **112** и **9** может легко отрываться сильным основанием (LDA), образующийся анион может

стереоспецифично (заместитель присоединяется *транс* по отношению к диметилметиленовому мосту, см. схему 2) претерпевать реакции присоединения.

## СХЕМА 16

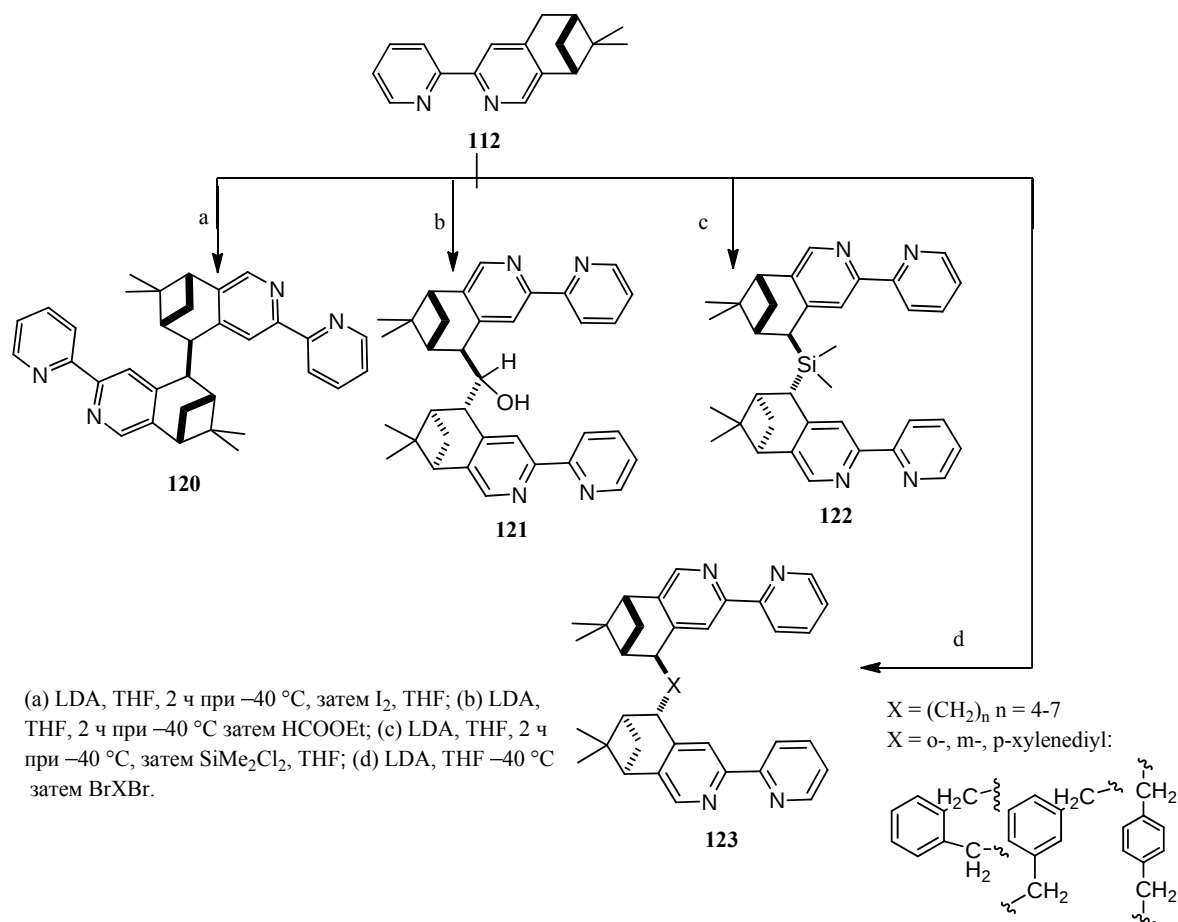


(a) EtMgBr, Et<sub>2</sub>O, -78 °C; затем окисление по Сверну; (b) I<sub>2</sub>, Py, 100 °C; (c) (+)-2, NH<sub>4</sub>OAc, HOAc, 100 °C.

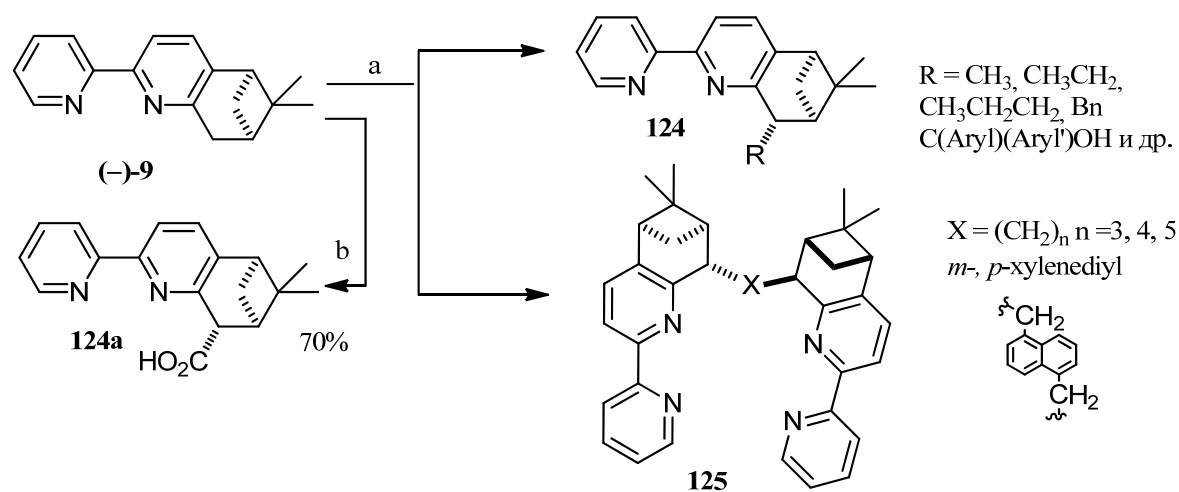
Молекулы бипиридинов **112** и **9** интересны тем, что легко могут быть превращены в ряд замещённых по пинановому фрагменту бипиридиновых производных. Протон в  $\alpha$ -метиленовой группе лигандов **112** и **9** может легко отрываться сильным основанием (LDA), образующийся анион может стереоспецифично (заместитель присоединяется *транс* по отношению к диметилметиленовому мосту, см. схему 2) претерпевать реакции присоединения. Так, исходя из бипиридина **112**, был получен ряд производных **120**, **121**, **122** и **123** [52, 53, 54] (Схема 17), а из бипиридина **9** – замещённые производные **124** и **125** [55, 56] (Схема 18). Такие вещества получили аббревиатуру CHIRAGEN-лиганды (chirality generating). Они нашли применение в координационной химии при стереоселективной (по металлоцентру) самосборке трёх- и шестиядерных спиралевидных супрамолекулярных ансамблей [56, 57, 58, 59, 19, 18, 60]. В случае лиганда **125** с *n*-ксилиленовым мостом получена также мезоформа, а для рацемата при координации с Cu(I) отмечен феномен хирального самораспознавания [61].

Показана возможность варьирования заместителей в пиридиновом кольце, у которого нет конденсированного пинанового фрагмента (Схема 19) [62]. При введении в реакцию Крёнке замещённых пиридиновых производных ацетилпиридинов **128 a-d** и соответствующих  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных карбонильных соединений (см. Схему 15), получены бипиридины **126 a,b,d** и **127 a-d**.

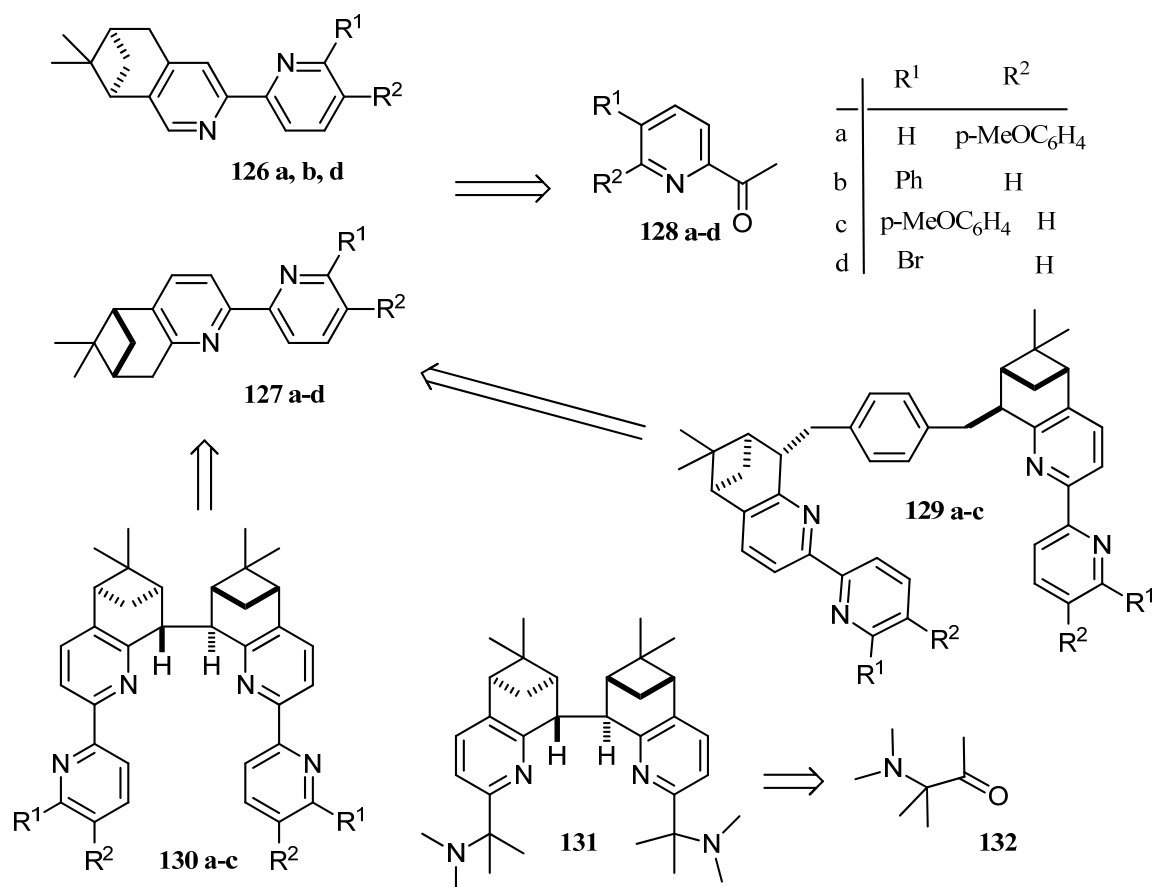
## CXEMA 17



## CXEMA 18



## СХЕМА 19



Превращениями, аналогичными изложенным на Схемах 17 и 18, получены замещённые тетрадентатные лиганды **129 а-с**, **130 а-с**, а из 2-*N,N*-диметиламино-2-метилбутанона **132** синтезирован лиганд **131**.

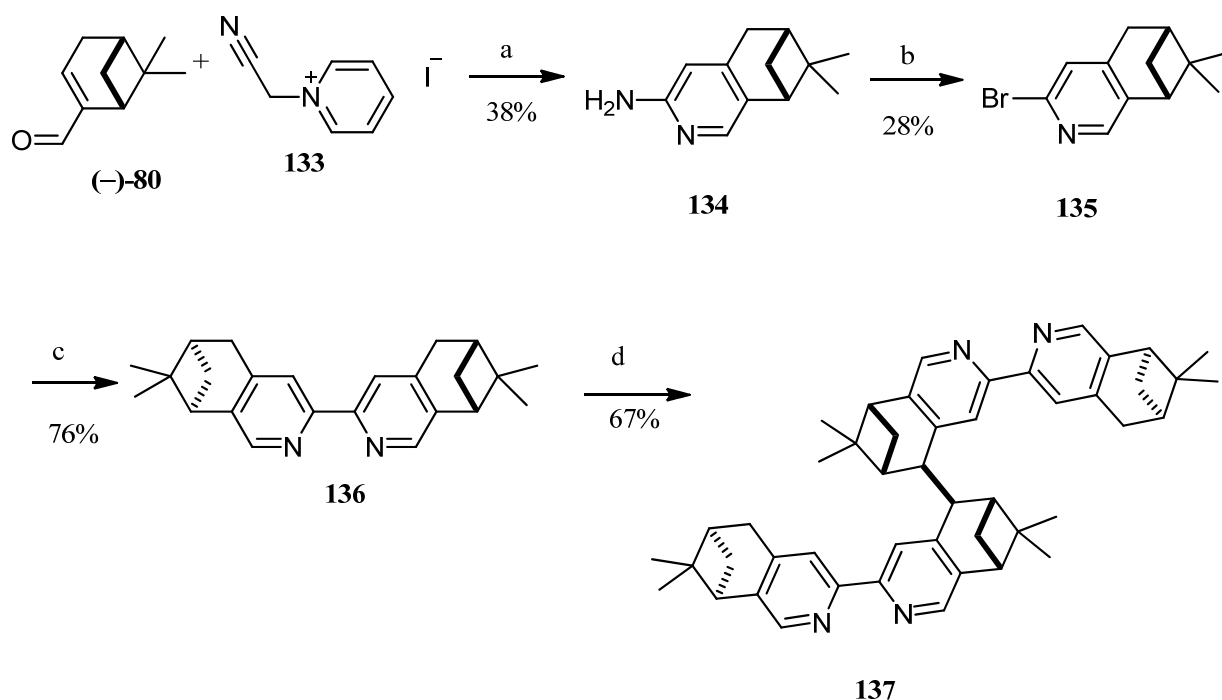
В случае, когда в реакцию Крёнке вводится цианометилпиридиниййодид **133** (Схема 20), получается аминопиридин **134**, который по реакции типа Зандмайера превращается в бромпиридин **135**. Наконец, сочетание, катализируемое Ni(0), приводит к бипиридину **136**, который в анионной форме окисляется иодом с образованием бис-бипиридина **137** [52].

Группой фон Зелевского осуществлён синтез *C<sub>1</sub>*-симметричного бипиридина, где пинановый фрагмент конденсирован лишь с одним пиридиновым фрагментом, а 6'-положение другого пиридинового кольца занято фенильной группой (Схема 21) [63]. 2-Ацетил-6-фенилпиридин **138** был получен по реакции монолитиевой соли из

2,6-дибромпиридина **139** с диметилацетамидом и последующим кросс-сочетанием монобромпроизводного **140** с фенолбороновой кислотой. Образование соли Крёнке из 2-ацетил-6-фенилпиридина **141** проходило почти количественно. Реакция аннелирования приводила к целевому бипиридину **142**, который алкилировался в присутствии LDA с образованием этилзамещённого производного **143**.

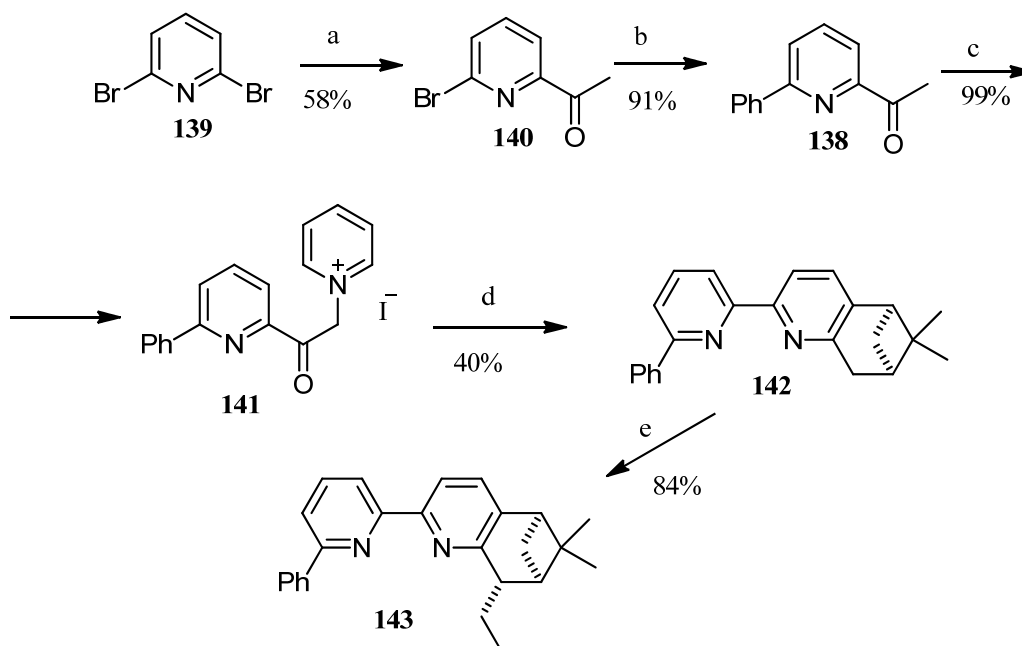
Кроме реакции Крёнке и метода Фридлендера (см. раздел Хинолины) для синтеза пинопиридинов опробован другой метод (Схема 22) [64]. В этом случае хинолилпиридин **144** получен при сопряжённом присоединении литиевого енолята 2-ацетилхинолина **145**, за которым следует внутримолекулярная циклизация 1,5-дикарбонильного интермедиата в присутствии ацетата аммония и уксусной кислоты. Алкилирование полученного вещества бутил- или бензилиодидом приводит к замещённым хинолилпиридинам **146** и **147**.

## СХЕМА 20



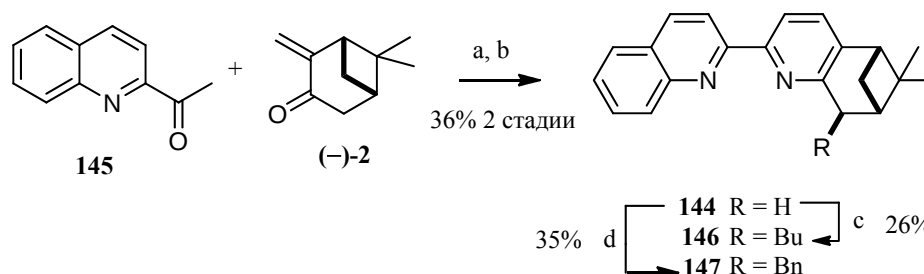
(a) EtOH/AcOH, AcONH<sub>4</sub> кипячение 6 ч; (b) NaNO<sub>2</sub>, HBr, 0 °C, затем CuBr, HBr, 0 °C, 3 ч; (c) Zn(Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>), DMF; (d) LDA, THF – 40 °C, затем I<sub>2</sub>, THF.

## СХЕМА 21



(a) BuLi, Et<sub>2</sub>O, -60 °C, затем MeCONMe<sub>2</sub>; (b) PhB(OH)<sub>2</sub>, ксилол, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; (c) I<sub>2</sub>, Py; (d) (+)-**2**, NH<sub>4</sub>OAc, AcOH, 110 °C, 16 h; (e) LDA, THF, -40 °C, затем EtI.

## СХЕМА 22



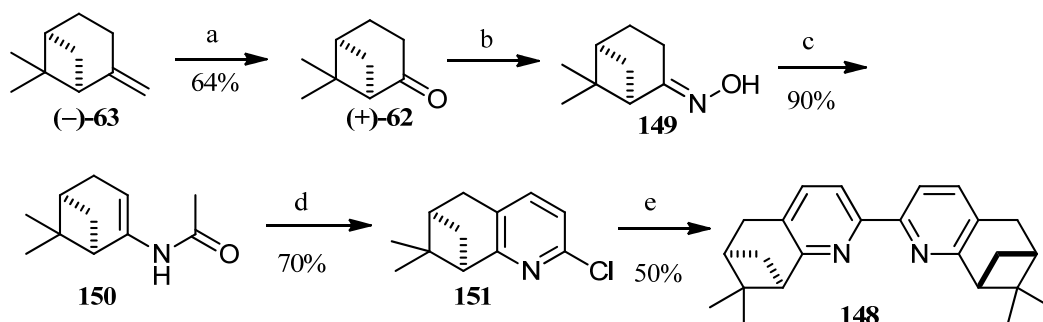
(a) LDA, THF, -78 °C, 2 h; затем (-)-**2** от -78 °C медленно до комнатной температуры; (b) AcOH, NH<sub>4</sub>OAc, THF, кипячение, 2 ч; (c) LDA, THF, -40 °C, 2 ч; затем CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I или (d) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>I.

Еще один метод, не изложенный здесь ранее, положен в основу синтеза C<sub>2</sub>-симметричного лиганда **148** (Схема 23) [65]. Согласно этому методу, (-)-β-пинен **63** окисляют до (+)-нопинона **62**, который затем превращают в оксим **149**. Восстановление последнего железной пылью в присутствии уксусного ангидрида приводит к енамиду **150**, который в условиях реакции Вильсмайера-Хаака превращается в хлорпиридин **151**. Стехиометрическое Ni(0)-катализируемое



сочетание хлорпиридина приводит к смеси продукта восстановления (формально замещение атома хлора на атом водорода) (выход 32%) и целевого бипиридина **148** (выход 50%).

### СХЕМА 23

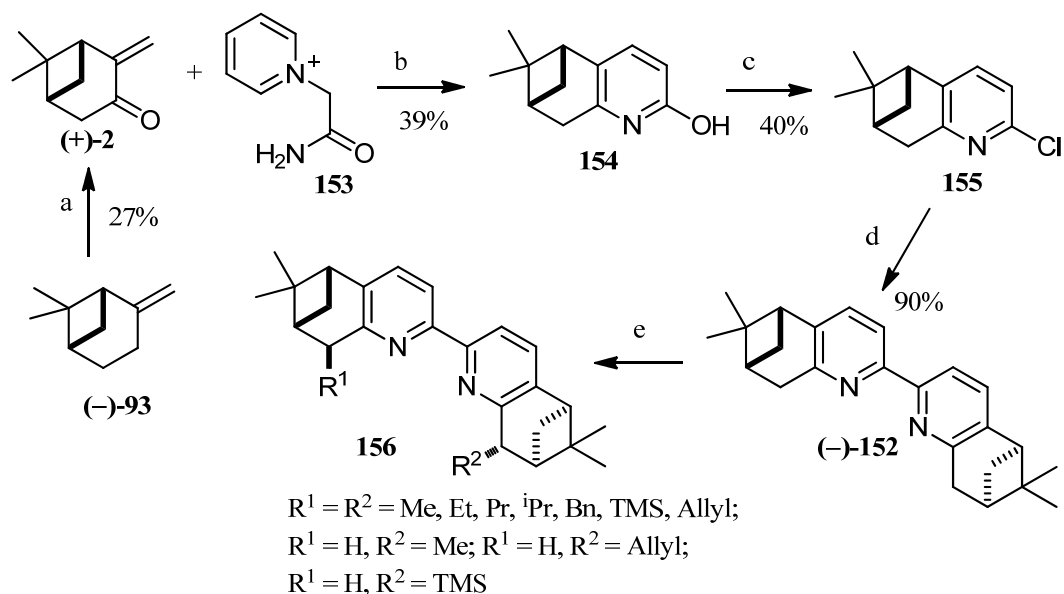


(a) кат.  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{Me}_3\text{NO}$ , Py,  $\text{NaIO}_4$ ,  $t\text{BuOH-H}_2\text{O}$  80 °C, 2 ч; (b)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , Py, EtOH; (c) Fe,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , толуол,  $\text{AcOH}$ , 0 °C, 10 мин.; (d) DMF,  $\text{POCl}_3$ , 0-5 °C, 1 ч; (e)  $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , Zn, DMF, 60 °C, 18 ч.

Синтез  $C_2$ -симметричного бипиридина **152** авторы провели, используя метод Крёнке для аннелирования нопинанового фрагмента. Так, по реакции (+)-пинокарвона **2** с амидом **153** получали гидроксипиридин **154**, который вводили в реакцию с пятихлористым фосфором с образованием хлорпиридина **155**. На финальной стадии также использовалось  $\text{Ni}(0)$ -катализируемое сочетание, приводя к бипиридину **152** (Схема 24) [50]. Другими авторами получены продукты моно- и диалкилирования **156** при различных количествах LDA и галогенида [63, 66].

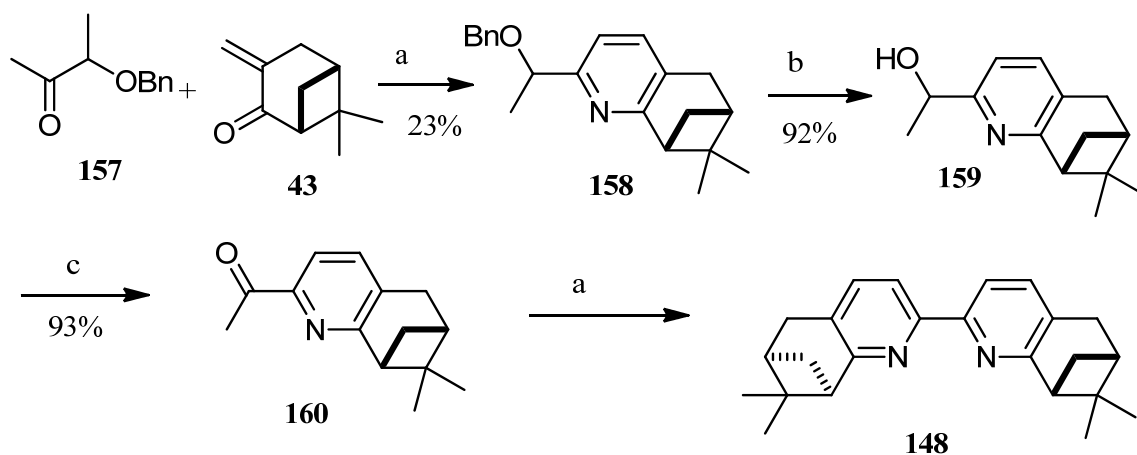
Все перечисленные варианты синтеза  $C_2$ -симметричных бипиридинов основаны на стратегии сочетания 2-галогензамещённых бипиридинов. Группа Челуччи представила стратегию, основанную на последовательном конструировании пиридиновых колец (Схема 25) [67]. Сопряжённое присоединение литиевого енолята бензилированного кетона **157** к метиленопинону **43**, за которым следует внутримолекулярная конденсация невыделяемого 1,5-дикарбонильного соединения в присутствии ацетата аммония, приводит пиридину **158**. Снятие защиты и окисление по Сверну приводит к ацетилпиридину **160**. Далее, повторяя первую стадию сопряжённого присоединения, получают целевой продукт **148**.

## CXEMA 24



(a)  $\text{SeO}_2$ ,  $\text{CCl}_4$ , кипячение, 24 ч; (b) пиперидин, MeOH, кипячение, 24 ч; затем  $200^\circ\text{C}$ , 2 ч,  $\text{AcONH}_4$ , DMF, AcOH; (c)  $\text{POCl}_3\text{-PCl}_5$  ( $100^\circ\text{C}$ , 5 ч); (d)  $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , Zn,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , DMF,  $65^\circ\text{C}$ , 20 ч; (e) THF, LDA  $-40^\circ\text{C}$ , затем RHal, затем медленно до rt.

## CXEMA 25



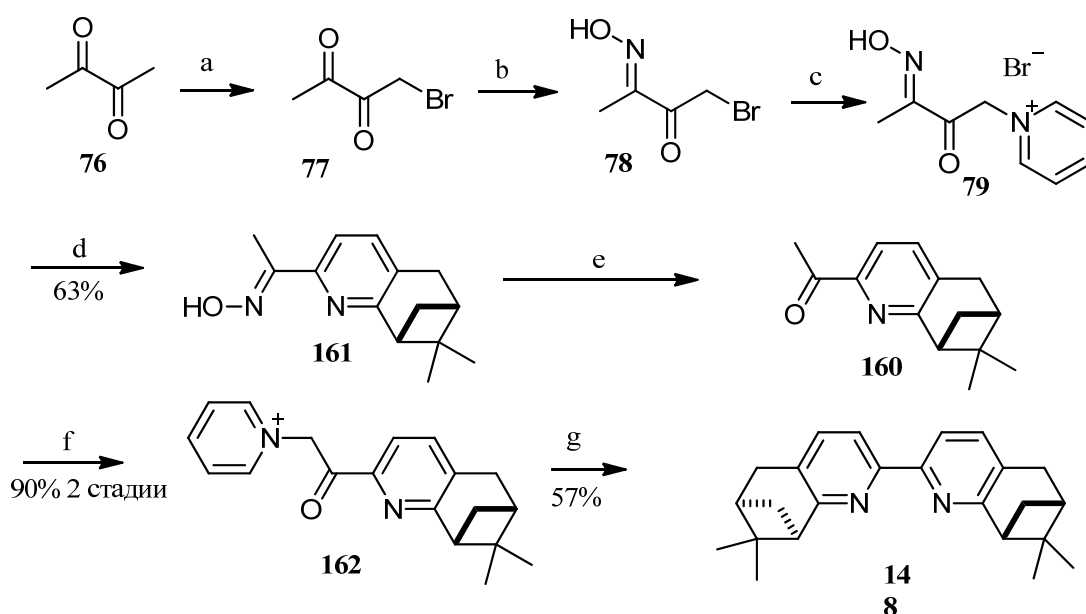
(a) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 ч затем **43**, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{H}_2$ , Pd/C (3 атм), MeOH; (c) Окисление по Сверну.

Альтернативный (третий!) путь синтеза бипиридина **144** в рамках стратегии, избегающей стадию сочетания галогензамещенных пиридинов, предложен группой фон Зелевского (Схема 26) [68]. Пиридиновая соль **79** вводится в реакцию Крёнке с метиленипином **43**, приводя к оксиму **161**. Гидролиз оксима приводит к

ацетилпиридину **160**, который после иодирования в пиридине образует пиридиниевую соль **162**, которая опять вводится в реакцию Крёнке с образованием бипиридина **148**.

Предложен метод модификации 5,6-пинобипиридинов **(+)-9** и **(+)-152**, основанный на их селективном окислении перманганатом калия в *трет*-бутаноле. В случае бипиридина **(+)-9** образуется кетон **163**, а из  $C_2$ -симметричного производного – смесь монокетона **165** и дикетона **166**, соответственно (24% : 33%). Показано, что кетоны могут быть стереоселективно восстановлены, а также стереоселективно вступают в реакцию Гриньяра с образованием производных **164**, **167**, **168** (Схема 27) [69].

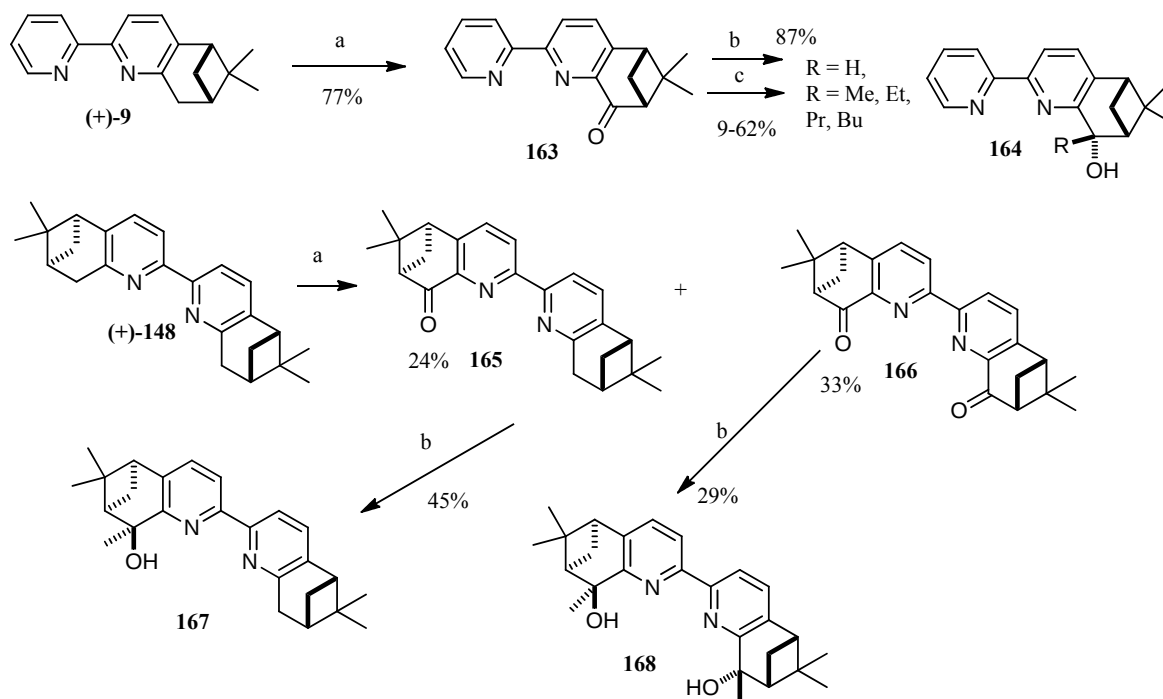
## СХЕМА 26



Синтезирована группа спироциклических боратов **169** (Схема 28) [70]. Аллилирование Барбье-типа кетона **163** стереоселективно приводило к гомоаллильному спирту **170**. Озонолиз, за которым следовало восстановительное аминирование альдегида **171** аминоспиртами **172** и **173** с использованием

борогидрида натрия в уксусной кислоте, приводили к спироциклическим боратам **169**, которые превращались в спирты **174** и **175**, не содержащие бора.

## СХЕМА 27

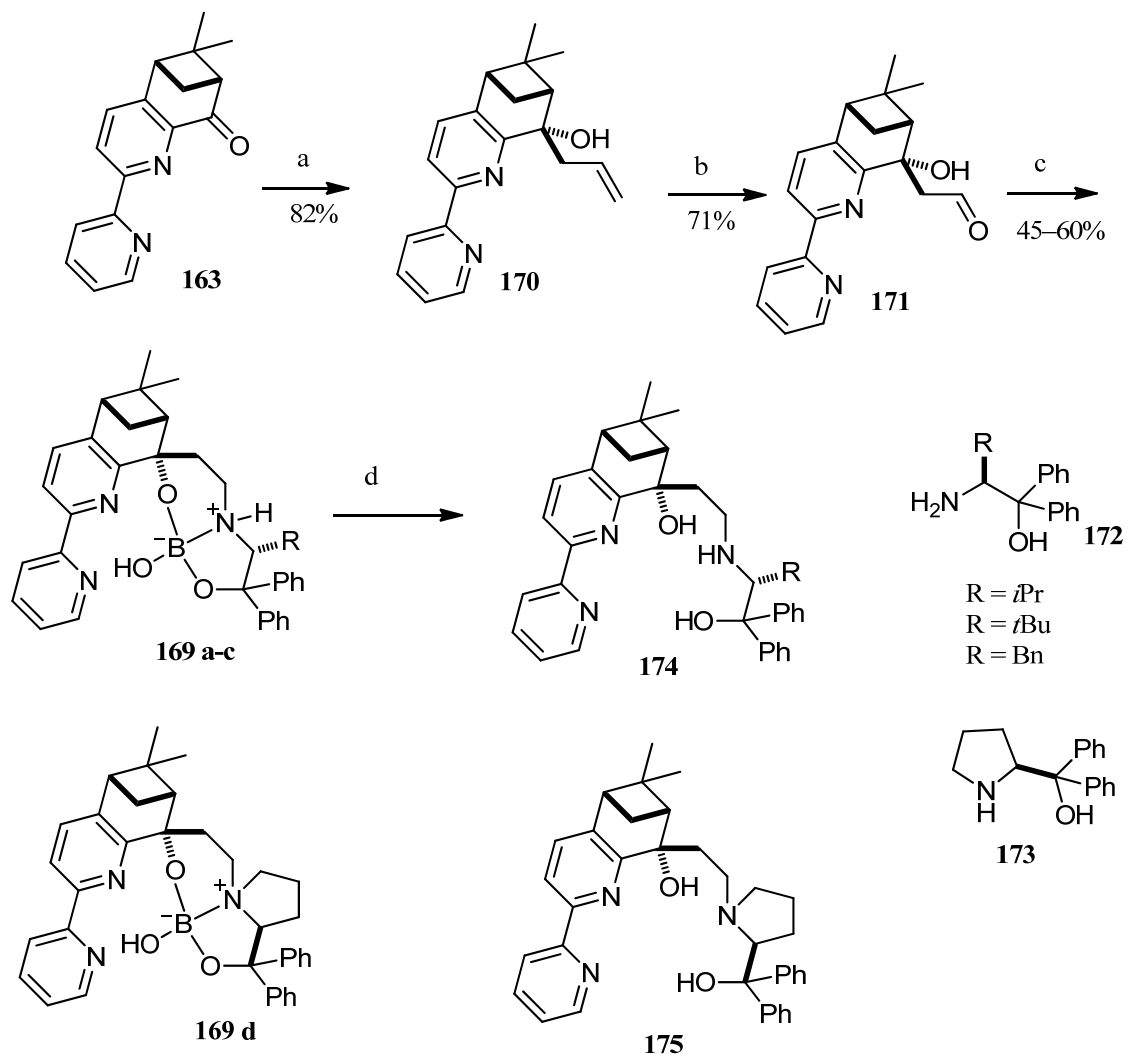


(a)  $\text{KMnO}_4$ ,  $t\text{BuOH}$ , 75–80 °C 24 ч; (b)  $\text{LiAlH}_4$ , THF; (c)  $\text{RMgI}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , rt, 1 ч.

С точки зрения получения лигандов, предопределяющих абсолютную конфигурацию металлоцентра в гексадентатном окружении, интересен синтез  $C_3$ -симметричных лигандов, имеющих три бипиридиновых фрагмента. Развивая идею CHIRAGEN-лигандов, получено бипиридиновое производное **176**, в котором три пинопиридиновых фрагмента соединены мезитиленовой группой (Схема 29) [71, 72]. Однако этот лиганд не давал мооядерных октаэдрических комплексов, возможно, в силу пространственных затруднений. Авторы получили лиганд **177**, в котором мезитиленовая группа и пинопиридиновые фрагменты разделены гибкими этиленгликолевыми вставками. С ионами  $\text{Ru(II)}$  и  $\text{Fe(II)}$  стереоселективно получены мооядерные комплексы лиганда **177**. Синтез  $C_3$ -симметричного лиганда **177** заключается в следующем [71]. Бипиридин **112** депротонируется регио- и стереоселективно при помощи LDA и алкилируется 2-(2-(2-иодоэтокс)этокс)тетрагидро-2H-пираном с образованием вещества **178**. Защитную

группу снимают после обработки кислотой и получают спирт **179**. Целевой лиганд **177** образуется по реакции триброммезитилена **180** с тремя бипиридиновыми молекулами **178**. Альтернативный конвергентный вариант синтеза лиганда **177**, предложенный той же группой, состоит в алкилировании заранее приготовленным иодпроизводным **184** бипиридина **112** [72].

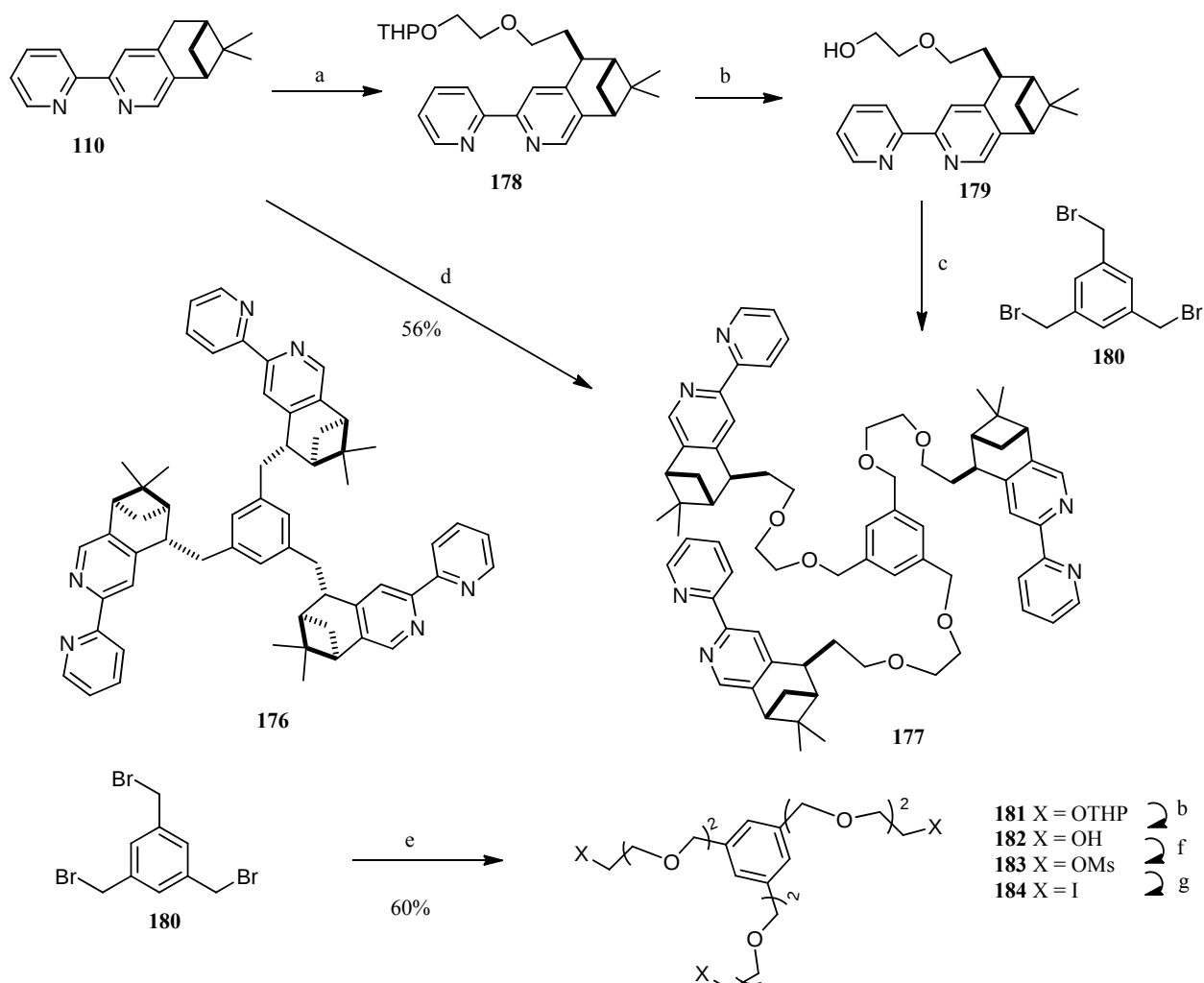
## СХЕМА 28



Разработка возможности введения заместителей в пиридинный заместитель в осто́ве бипиридина (–)-**9** (Схема 19), а именно, синтез бромпроизводного **127d**,

подтолкнула авторов к использованию методологии кросс-сочетания Сузуки для синтеза новых молекул пинопиридинового типа (Схема 30) [73].

### СХЕМА 29



(a) LDA, THF,  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , затем  $\text{I}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OTHP}$ , THF,  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; (b) HCl, EtOH, кипячение; (c) **161**, NaH, THF, rt  
(d) LDA, THF,  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до rt, затем **168**; (e)  $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OTHP}$ , THF, NaOH,  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; (f) MsCl,  $\text{NEt}_3$ , DCM,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; (g) NaI,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , кипячение.

С использованием бороновых кислот **185**, **186**, **187** и эфиров бороновых кислот **188** и **189** получены бис-бипиридины **190** – **193**. Интересно, что и для бороновой кислоты **187**, и для её эфира **189** выходы одинаковые (30%).

Лиганд **193** нашёл применение в стереоселективном синтезе комплексов типа двойной спирали [74].

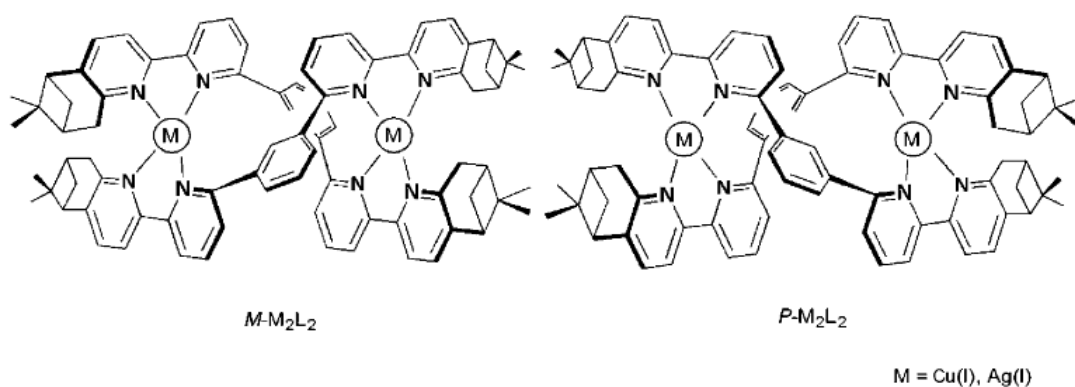
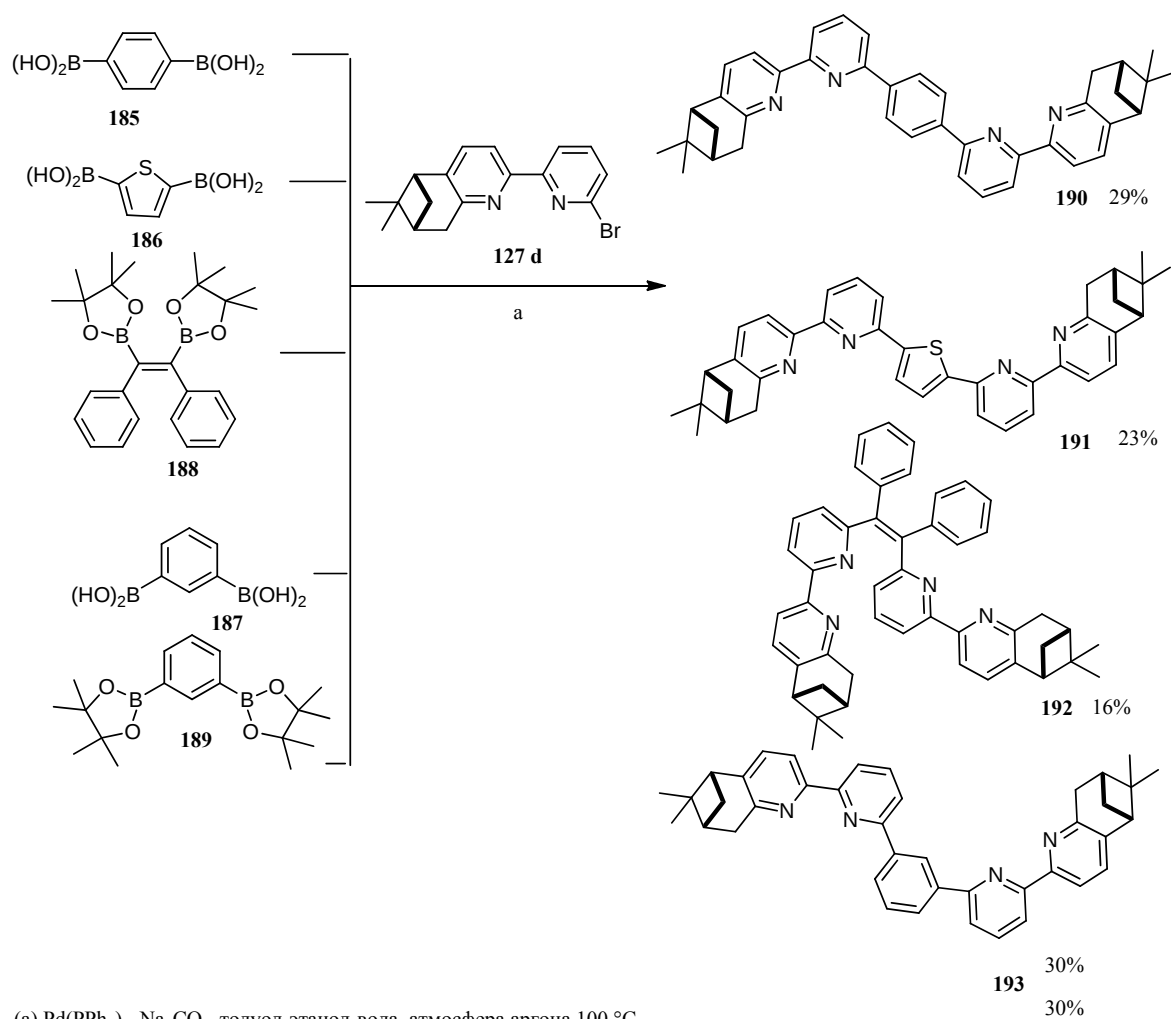


Рисунок 2. Возможность диастереоселективного образования либо М, либо Р двойных спиралей при комплексообразовании лиганда **177** с ионами Cu(I) и Ag(I)

### CXEMA 30



Как показано на Рисунке 2, возможно образование двух диастереомерных комплексов, однако установлено, что в случае с Cu(I) преобладает комплекс с *M*-конфигурацией (70:30), а в случае Ag(I) стереоселективность образования *M*-двойной спирали ещё выше (>95:5). На Рисунке 3 показано строение комплекса лиганда **193** с Ag(I) по данным РСА, имеющего форму *M*-двойной спирали.

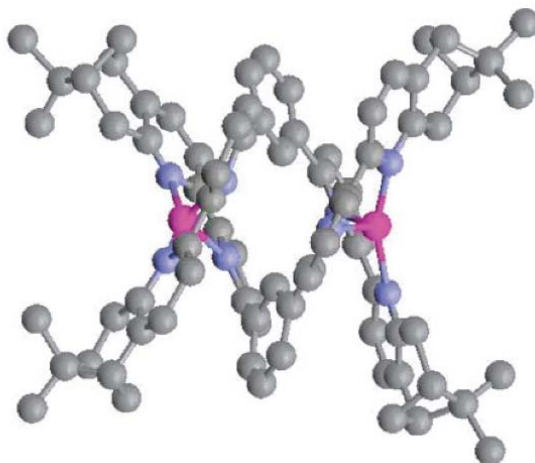
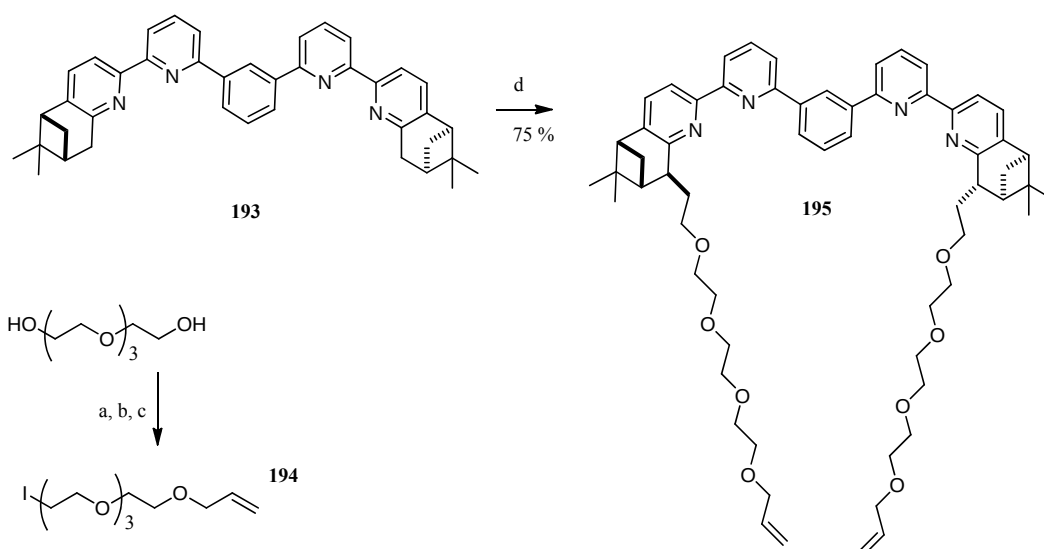


Рисунок 3. Структура *M*-спирали комплекса **193** с Ag(I) по данным РСА

Несколько ранее этой же группой показана возможность синтеза структур типа трилистного узла на основе лиганда **193** [75]. Бис-бипиридин **193** был алкилирован иодидом **194** (Схема 31).

### СХЕМА 31

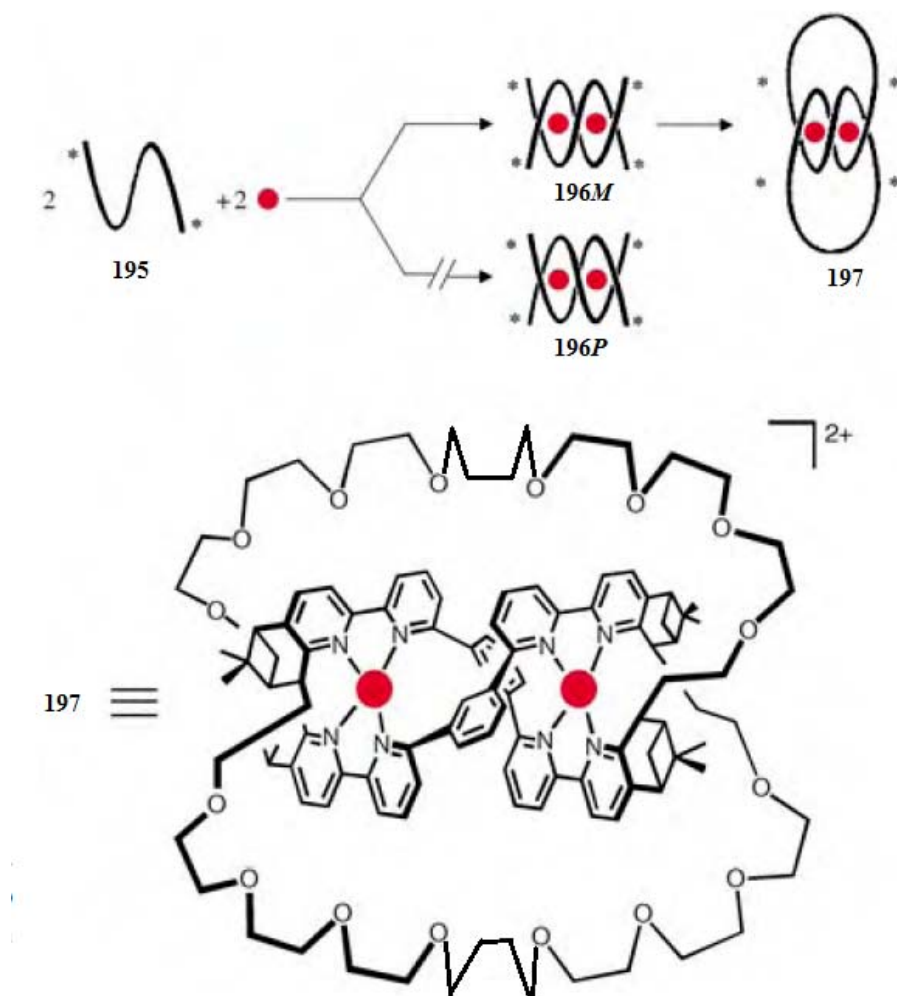


(a) NaOH, THF, аллил бромид; (b) MsCl, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -5 °C; (c) NaI, кипячение, ацетон; (d) LDA, THF, -40 °C, **179**.

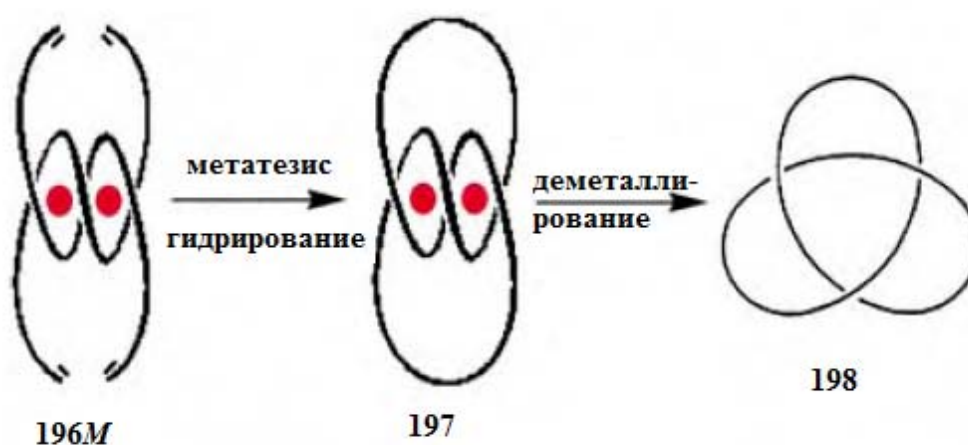


На Схеме 32 показан принцип построения трилистного узла на основе молекулы **195**. Молекулярная нить **195** включает два бипиридиновых фрагмента. Красными точками изображены ионы меди(II). В ходе комплексообразования образуется только спираль **196M** (выход >95% по данным  $^1\text{H}$ -ЯМР). Дальнейший синтез (Схема 33) заключается в метатезисе с образованием узловой системы, так что с выходом 73% образуется смесь *EE*, *EZ* и *ZZ*-изомеров по вновь образованной углерод-углеродной связи. Каталитическое гидрирование ( $\text{Pd/C}$  (20%),  $\text{H}_2$  (3 атм), 16 ч) приводит к комплексу **197** без алкеновых кратных связей, обработка которого избытком цианида натрия (ацетонитрил-дихлорометан 1:1, 12 ч, количественный выход) приводит к деметаллированному трилистному узлу **198** в виде бесцветного масла, которое может быть легко реметаллировано (секунды).

СХЕМА 32



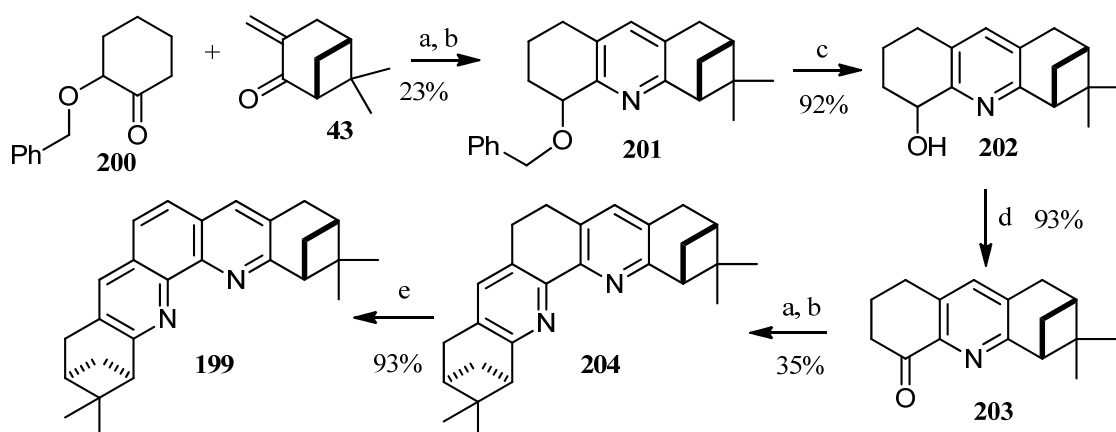
## СХЕМА 33



## 2.3.2 1,10-Фенантролины

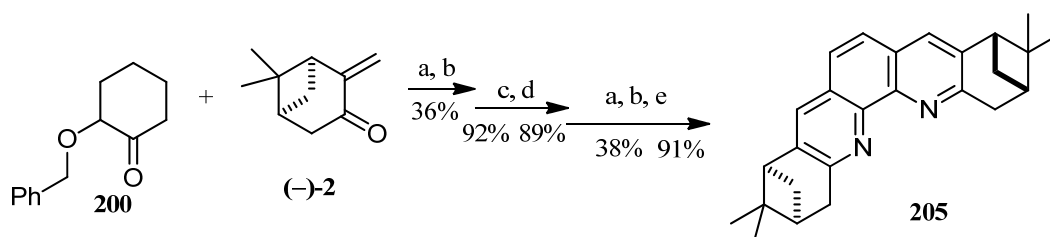
$C_2$ -симметричный лиганд **199** был получен методом, основанном на присоединении по Михаэлю литиевого енолята кетона **200** к сопряженному кетону **43**, за которым следует аза-аннелирование, что приводит к хинолину **201**. [76] (Схема 34). Снятие бензильной защиты, окисление по Сверну и присоединение енолята, полученного из пиридина **203**, к кетону **43** приводит к веществу **204**, дегидрированием которого получается целевой продукт **199**.

## СХЕМА 34



(a) LDA, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 ч; затем **43** от  $-78^\circ\text{C}$ , постепенно до rt; (b) AcOH, AcONH<sub>4</sub>, THF, кипячение, 2 ч; (c) Pd/C, MeOH, 3 атм; (d) Окисление по Сверну; (e) 10% Pd/C, декалин, кипячение, 3 ч.

## СХЕМА 35



(a) LDA, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 2 ч; затем **43** от  $-78^{\circ}\text{C}$ , постепенно до  $\text{rt}$ ; (b) AcOH, AcONH<sub>4</sub>, THF, кипячение, 2 ч; (c) Pd/C, MeOH, 3 атм; (d) Окисление по Сверну; (e) 10% Pd/C, декалин, кипячение, 3 ч.

Когда в реакцию аза-аннелирования вводился (–)-пинокарвон (–)-**2**, то по аналогичной схеме удалось синтезировать  $C_2$ -симметричный лиганд **205** (Схема 35) [41].

## 2.4 Заключение

Таким образом, в данном обзоре рассмотрены примеры получения различных лигандов, содержащих фрагмент циклического монотерпена и конденсированного пиридина, с разным количеством этих фрагментов и разным их относительным расположением. В основе всех этих подходов лежат четыре реакции построения пиридинового ядра, а именно:

1. реакция Крёнке;
2. конденсация Фридлендера;
3. присоединение литиевого енолята к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенному кетону с последующей внутримолекулярной конденсацией;
4. реакция Вильсмайера-Хаака для *N*-ацетиленаминов

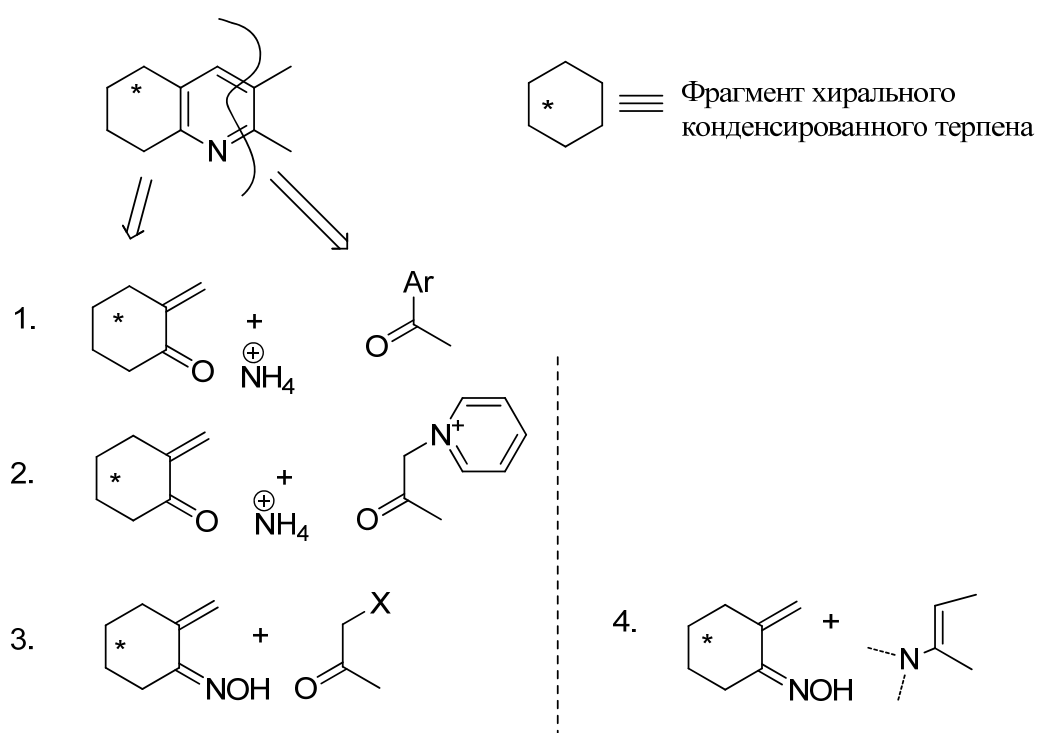
Рассмотрены некоторые стереохимические аспекты, показаны трудности, с которыми сталкивались авторы в ходе синтетической работы.

В данном обзоре также показаны возможности использования структурного фрагмента нопинан-аннелированного пиридина в супрамолекулярной химии, а также приведены некоторые результаты использования их в асимметрическом катализе.

### 3. Разработка методов синтеза и изучение некоторых превращений нопинан-аннелированных пиридинов (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Как видно из Литературного обзора, несмотря на разнообразие синтезированных пинопиридиновых производных, во всех рассмотренных работах использовался ограниченный набор подходов построения пиридинового ядра целевых продуктов. На Схеме 36 суммированы эти методы построения системы нопинан-аннелированных пиридинов. Первый метод основан на реакции Михаэля при действии сильного основания (диизопропиламида лития) с последующей внутримолекулярной циклизацией, второй – на реакции Крёнке (подробно рассмотрены в литературном обзоре).

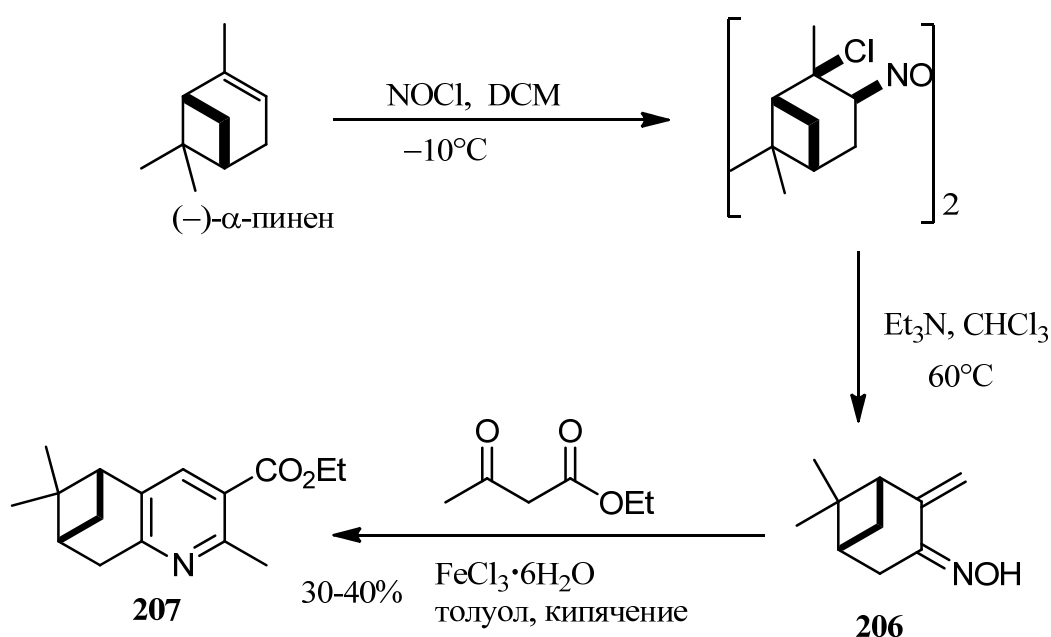
**СХЕМА 36**



Третий метод – разработанная в Лаборатории терпеновых соединений НИОХ СО РАН реакция присоединения СН-активированного карбонильного соединения к

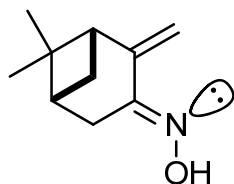
оксиму пинокарвона **206**. Синтез соединения **207** впервые осуществлён исходя из доступного (–)- $\alpha$ -пинена [77] (Схема 37). Методы, показанные на Схеме 36, обладают ограничениями. В первом случае использование LDA сопряжено со сложной техникой эксперимента, также этим способом синтезировано лишь небольшое число пиридинов. Для второго метода характерна более простая экспериментальная процедура, но ограничен круг пиридиновых солей, которые можно получить и ввести в реакцию (в основном, из ацилароматических кетонов). В третьем методе использованы только СН-активированные карбонильные соединения, и нет возможности прямого синтеза пиридинов без этих активирующих групп. Также во всех трёх методах выходы сильно варьируют: наибольший (60-80%) – в реакции Крёнке фенацилпиридинийбромида и пинокарвона, однако уже при появлении метоксизаместителя в ароматическом кольце выход составлял 44%.

СХЕМА 37

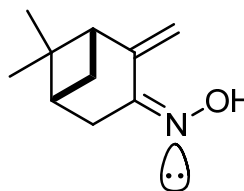


Вместе с тем, отличительной особенностью метода 3 является использование азотсодержащего субстрата – оксима пинокарвона, что избавляет от необходимости применять в реакции дополнительные реагенты как источники атома азота,

поскольку в ходе превращения оксимный атом азота субстрата превращается в пиридиновый азот целевого соединения.



(*E*)-оксим пинокарвона **208**



(*Z*)-оксим пинокарвона **209**

Оксим пинокарвона – одно из самых доступных производных пинанового ряда и, без сомнения, самое доступное азотсодержащее производное  $\alpha$ -пинена. Ранее показана возможность получения как (*E*)-оксима пинокарвона **208**, так и (*Z*)-оксима пинокарвона, отличающихся конфигурацией двойной связи C=N [78]. В нашей работе мы использовали (*E*)-оксима пинокарвона **208** как более легко получаемый и в дальнейшем описании под словами «оксим пинокарвона» подразумевается (*E*)-изомер. Иногда (*Z*)-изомер **209** удавалось наблюдать как примесь к (*E*)-изомеру **208**.

Учитывая большое значение нопинан-аннелированных пиридинов как реагентов различного назначения, представляется весьма перспективной разработка новых вариантов построения нопинан-аннелированных пиридинов с использованием оксима пинокарвона как исходного соединения.

### 3.1 Синтез нопинан-аннелированных пиридинов [79, 80, 81]

#### 3.1.1 Подбор условий конденсации

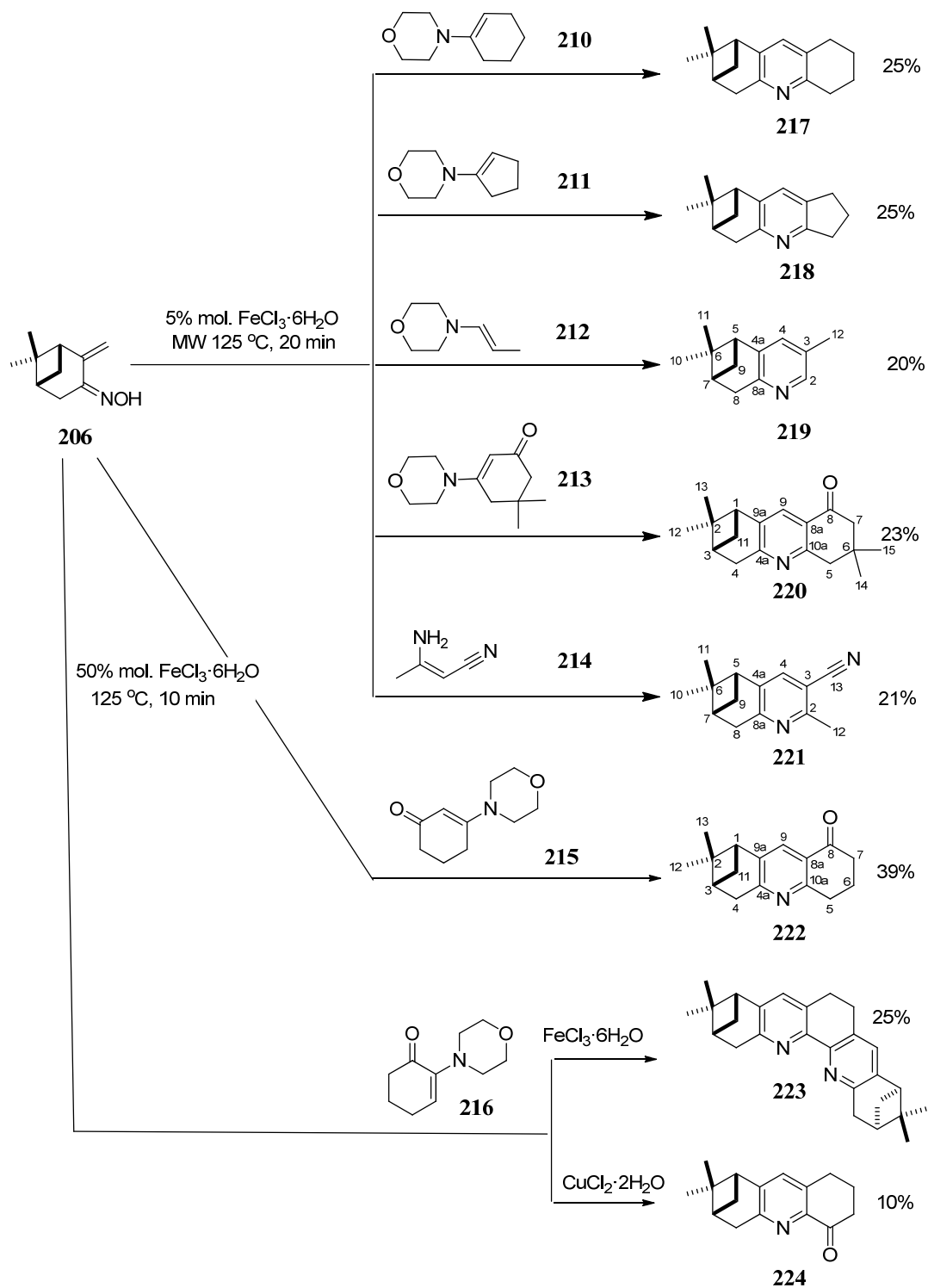
Для синтеза нопинан-аннелированных пиридинов мы исследовали реакцию оксима пинокарвона с различными енаминами в присутствии кислоты Льюиса. Подобную реакцию ранее использовали для синтеза пиридинов с более простыми заместителями (катализатор: гидрохлорид пиперидина, температура 200 °C) [82]. Превращение карбонильных соединений в енамины является широко используемым методом СН-активации [83, 84, 85]. Таким способом енамины **210-216** в реакции с оксимом пинокарвона **206** превращаются в замещенные пиридины **217-224** (Схема

38). Показано, что реакцию образования пинопиридинов катализируют различные кислоты Льюиса ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ,  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), а без катализаторов реакция не идёт. Мы протестировали различные растворители (бензол, толуол, *n*-ксилол, пиридин, морфолин, DMF), однако оказалось, что лучшие выходы получены без растворителя. Среди прочих катализаторов  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  показал наилучшие результаты. Хотя безводный  $\text{FeCl}_3$  тоже катализирует реакцию, но выход был меньше. Реакция проводилась при нагревании 110-130 °C в течение 10-30 минут. Выходы замещённых пиридинов составляют 20-25% и не сильно зависят от природы енамина. Это можно объяснить тем, что в условиях реакции: а) ограничена стабильность исходного оксима пинокарвона; б) целевые нопинан-аннелированные пиридины могут претерпевать дальнейшие превращения. Так, в случае енамина **216** получен продукт дальнейшей конденсации **223**. Для случая этого енамина протестированы различные катализаторы, причём только хлорид железа (III) шестиводный приводит к  $C_2$ -симметричному продукту. Сульфат железа (II) семиводный, хлорид хрома (III) шестиводный приводят лишь к продукту **224**. Хлорид индия (III) трёхводный в случае 5 % мол. (к оксиму) не приводил к заметной конверсии в течение часа, при использовании 50 % мол. образовывалась сложная смесь продуктов. Менее активный катализатор  $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  позволяет получить продукт первичной конденсации **224** с выходом 10%. На примере енамина **211** проводили сравнение обычного метода нагрева и микроволнового, и в случае последнего наблюдались лучшие результаты. Однако на примере енамина **216** преимущества микроволнового нагрева были незначительны, и для наработки продукта **223** по приведённой методике необязательно использовать микроволновый нагрев.

### 3.1.2 Строение нопинан-аннелированных пиридинов

Для известных соединений **217**, **218**, **223**, **224** данные спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  совпадали с литературными. Строение соединений **219-222** установлено из анализа

молекулярных спектров (ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, УФ-спектроскопии, спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$ ).

**СХЕМА 38**

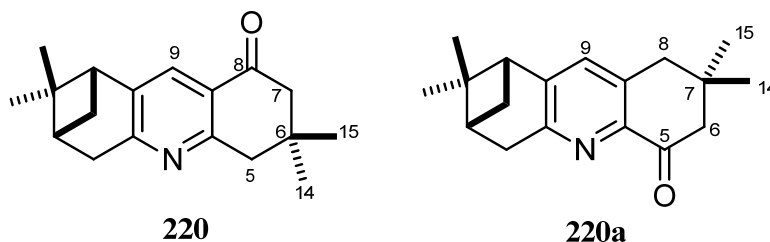


В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **219** наблюдался характерный набор сигналов пинанового фрагмента, дублет дублетов  $J = 0.7$ ,  $J = 0.7$  Гц при 2.26 м.д. соответствовал протонам метильной группы Н12 ( $^4J_{\text{H-C}^{12}\text{-C}^3\text{-C}^2\text{-H}}$  и  $^4J_{\text{H-C}^{12}\text{-C}^3\text{-C}^4\text{-H}}$ ). Дублет мультиплетов при 7.07 м.д. ( $^4J_{\text{H-C}^4\text{-C}^3\text{-C}^2\text{-H}} = 2.1$  Гц  $W_{1/2} = 2.4$  Гц) и дублет кватетов ( $^4J_{\text{H-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^4\text{-H}} = 2.1$  Гц и  $^4J_{\text{H-C}^2\text{-C}^3\text{-C}^{12}\text{-H}} = 0.7$  Гц) при 8.15 м.д. соответствуют протонам Н4 и Н2, что возможно только для 1,3-расположения протонов ароматической системе и исключает альтернативный изомер. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **219** наблюдаются сигналы атомов углерода пинанового и пиридинового фрагментов, а также сигнал при 17.99 м.д. атома углерода метильной группы С(12).

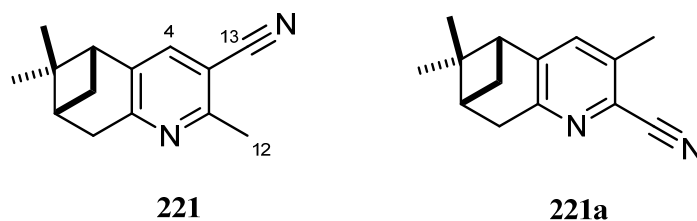
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **220** наблюдался характерный набор сигналов пинанового фрагмента, а также сигналы конденсированного 3,3-диметилциклогексанона: сигнал при 2.94 м.д. в виде АВ-системы соответствует метиленовой группе Н5, синглетный сигнал при 2.46 м.д. соответствует метиленовой группе Н7; синглеты при 1.05 и 1.07 м.д. соответствуют метильным группам Н14 и Н15. При 7.71 м.д. наблюдался синглетный сигнал пиридинового протона Н9. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **220** наблюдаются сигналы атомов углерода пинанового и пиридинового фрагментов, сигнал атома углерода кетогруппы С(8) при 198.26 м.д., сигналы атомов углерода метиленовых фрагментов С(5) и С(7) при 46.09 и 51.82 м.д., сигналы метильных групп С(14) и С(15) при 28.40 и 27.99 м.д., сигнал С(6) при 33.00 м.д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **220** в режиме монорезонанса мультиплетность сигналов С(5) и С(7) одинаковая: т.кв.кв.т ( $J = 128$ ,  $J = 4$ ,  $J = 4$ ,  $J = 4$  Гц). Такое расщепление возникает для сигнала атома С(7) за счет двух собственных атомов водорода ( $^1J_{\text{C}^7\text{-H}^7}$ ), трёх атомов водорода каждой из метильных групп ( $^3J_{\text{C}^7\text{-C-C-H}^{14}}$  и  $^3J_{\text{C}^7\text{-C-C-H}^{15}}$ ), двух атомов водорода метиленовой группы ( $^3J_{\text{C}^7\text{-C-C-H}^5}$ ); для сигнала атома С(5) – за счет двух собственных атомов водорода ( $^1J_{\text{C}^5\text{-H}^5}$ ), трёх атомов водорода каждой из метильных групп ( $^3J_{\text{C}^5\text{-C-C-H}^{14}}$  и  $^3J_{\text{C}^5\text{-C-C-H}^{15}}$ ), двух атомов

водорода метиленовой группы ( $^3J\text{C}^5\text{-C-C-H}^7$ ). Сигнал C(8) представляет собой дублет триплетов ( $J = 3$ ,  $J = 6$  Гц). Такое расщепление возникает за счёт атомов водорода пиридинового кольца ( $^3J\text{C}^8\text{-C-C-H}^9$ ) и двух атомов водорода метиленовой группы ( $^2J\text{C}^8\text{-C-H}^7$ ). В случае альтернативной структуры **220a** для сигналов C(8) и C(6) следовало бы ожидать различную мультиплетность. Для сигнала атома углерода C(5) следовало бы ожидать другую мультиплетность (триплет).



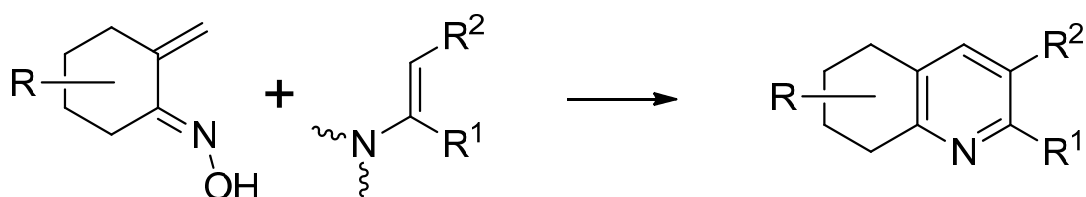
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **221** наблюдается характерный набор сигналов пинанового фрагмента, синглет при 2.65 м.д. соответствует метильной группе H12, синглет при 7.32 м.д. соответствует пиридиновому протону H4. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **221** наблюдаются сигналы атомов углерода пинанового и пиридинового фрагментов, сигнал атома углерода C(13) нитрильной группы при 117.41 м.д., сигнал атома углерода метильной группы C(12) при 23.00 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **221** в режиме монорезонанса сигнал атома углерода C(13) наблюдается в виде дублета с константой ССВ  $J = 5$  Гц. Такое расщепление атома углерода C(13) возникает за счет пиридинового протона ( $^3J\text{C}^{13}\text{-C-C-H}^4$ ). В случае образования соединения **221a** сигнал атома углерода цианогруппы должен наблюдаться в виде синглета ( $^4J \leq 1$  Гц).



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **222** наблюдается характерный набор сигналов пинанового фрагмента, мультиплет при 2.16 м.д. соответствует метиленовой группе H6, мультиплет при 2.61 м.д. метиленовой группе H7, мультиплет при 3.06 м.д. метиленовой группе H5. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **222** наблюдаются сигналы

атомов углерода пинанового и пиридинового фрагментов, сигнал атома углерода C(8) карбонильной группы при 197.41 м.д., сигнал атома углерода C(6) при 22.14 м.д., сигнал атома углерода C(5) при 32.24 м.д., сигнал атома углерода C(7) при 38.48 м.д.

Таким образом, анализ структуры соединений **219-222** однозначно доказывает топологию сборки пиридинового ядра, в результате которой  $\alpha$ -атом енаминового фрагмента становится  $\alpha$ -атомом пиридинового ядра:



Для соединения **223** в группе рентгеноструктурного анализа НИОХ СО РАН получены данные его кристаллической структуры, которые подтвердили наши выводы о строении, полученные из анализа молекулярных спектров (Рисунок 4).

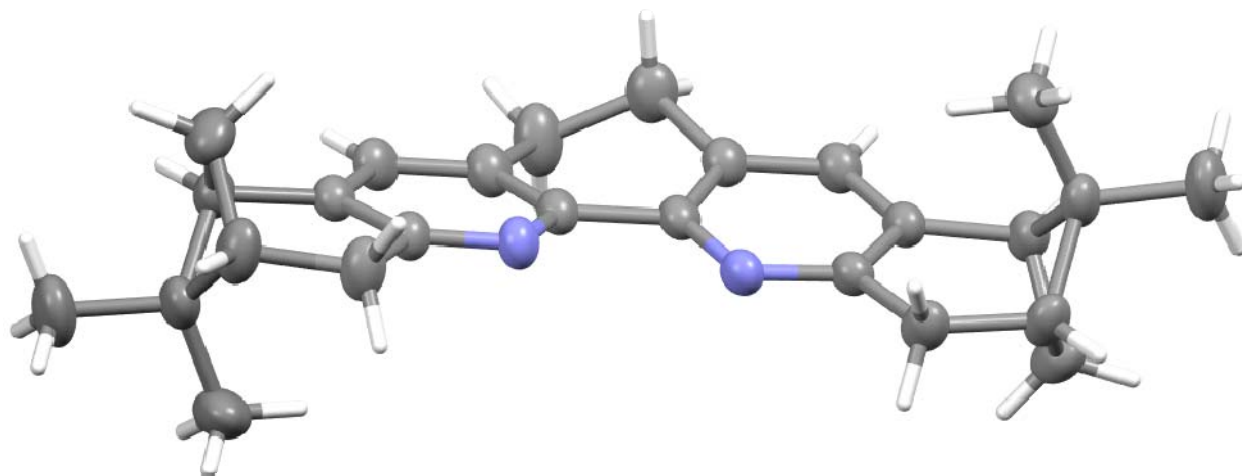
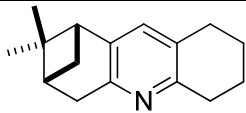
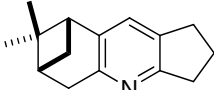
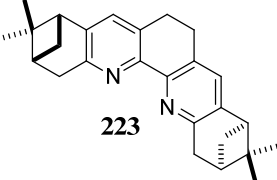
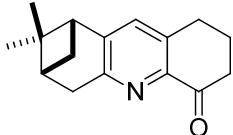


Рисунок 4. Строение бипиридина **223** по данным РСА

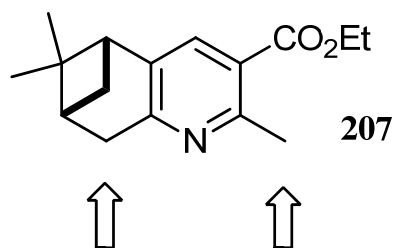
Препаративные методы синтеза соединений **217**, **218**, **223**, **224**, предложенные нами, имеют преимущества по сравнению с известными в литературе. Данные сравнения приведены в Таблице 1.

Таблица 1

| Вещество                                                                                         | Приготовление по литературной методике | Приготовление по нашей методике |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
| <br><b>217</b>  | 3 стадии, выход 60% [86]               | 1 стадия, выход 25%             |
| <br><b>218</b>  | 3 стадии, выход 59% [86]               | 1 стадия, выход 25%             |
| <br><b>223</b>  | 6 стадий, выход 11% [41]               | 1 стадия, выход 25%             |
| <br><b>224</b> | 4 стадии, выход 30% [41]               | 1 стадия, выход 9%              |

### 3.2 Изучение некоторых превращений нопинан-аннелированных пиридинов

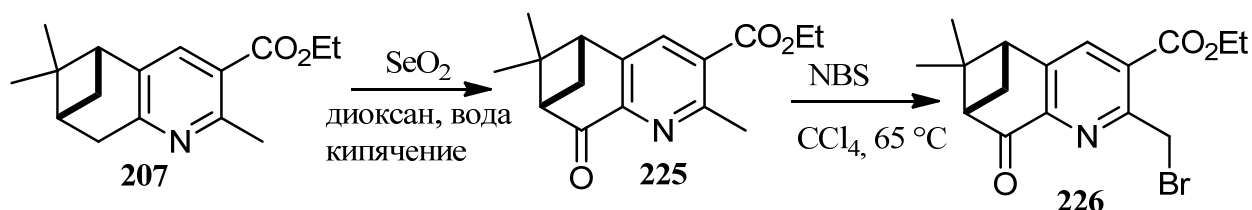
В рамках разработки подходов к синтезу лигандов с возможностью дальнейшего получения комплексных соединений на основе нопинан-аннелированных пиридинов мы исследовали возможность модификации этих соединений в направлении введения дополнительных гетероатомов с образованием хелатирующих лигандов. Именно такие лиганды хорошо зарекомендовали себя в асимметрическом катализе и координационной химии (см., например, [32]). Таким образом, была поставлена задача введения гетероатом-содержащих функциональных групп в положения, соседние к пиридиновому кольцу и одновременно ближайшие к атому азота. Мы выбрали в качестве модельного соединения наиболее доступный нопинан-аннелированный пиридин – пиридин **207**:



реакционные центры, изучаемые в работе

Ранее в Лаборатории терпеновых соединений было показано<sup>ii</sup>, что соединение **207** может быть окислено в кетон **225**, который далее может быть селективно бромирован по метильной группе при действии *N*-бромсукцинимид (Схема 39).

### СХЕМА 39



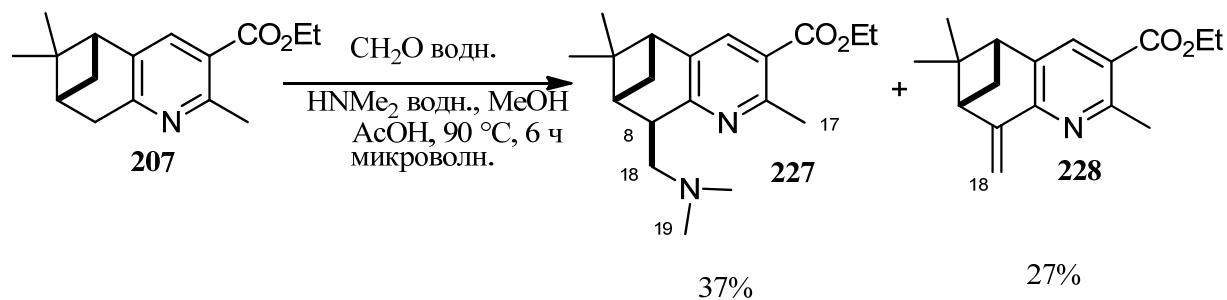
Мы повторили синтез соединений **207**, **225** и **226** из (–)- $\alpha$ -пинена и наработали таким образом достаточное их количество для проведения дальнейших синтетических исследований.

#### 3.2.1 Реакция Манниха

Мы обнаружили, что пинопиридин **207** вступает в реакцию Манниха в условиях микроволнового облучения, давая продукты **227** (выход 37 %) и **228** (выход 33 %), которые удалось разделить колоночной хроматографией (Схема 40) [87].

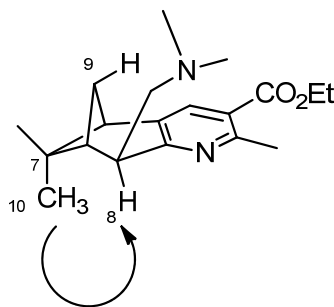
<sup>ii</sup> Неопубликованные данные, полученные к.х.н. Колесником В.Д. (НИОХ СО РАН)

## СХЕМА 40



Целевой продукт 227 получается стереоселективно в виде одного диастереомера. Строение соединения 227 установлено при помощи анализа молекулярных спектров (инфракрасной спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, ультрафиолетовой спектроскопии), спектроскопии  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса, СН-корреляции на ближних константах ССВ. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдалось увеличение числа сигналов за счет появления углеродов C18 и C19, имеющих химсдвиги 61.13 и 45.7 м.д. соответственно, а сигналы атомов углерода пинановой части, пиридинового кольца, сложноэфирной группы и метильных групп, остались почти неизменными по сравнению со спектрами исходного соединения 207. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдалось появление сигналов синглета на 2.34 м.д., соответствующего метильной группе при атоме азота, мультиплета на 2.54 м.д. и дублета на 2.95 с константой  $J = 12$  Гц, соответствующих двум протонам Н18, причём положение, мультиплетность и интенсивность сигнала Н17 сохранялись (2.74 м.д., с, 3Н,), что обуславливает приведенный региоспецифичекый результат реакции. Сигнал Н8 проявлялся в виде дублета триплетов с химсдвигом 3.16 м.д. Конфигурация атома С8 продукта реакции Манниха 227 подтверждена экспериментом по наблюдению гомоядерного эффекта Оверхаузера и экспериментом с измерением величин дальних констант ССВ  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ . При наблюдении эффекта Оверхаузера протон Н9, а затем протоны метильной группы Н10 последовательно облучали радиочастотой до насыщения. В случае облучения протонов метильной группы Н10 наблюдалось увеличение интенсивности сигнала протона Н8, в случае облучения протона Н9 изменений в интенсивностях сигналов не было, а это возможно лишь в случае одной из конфигураций при С8, которая показана (Схема 41).

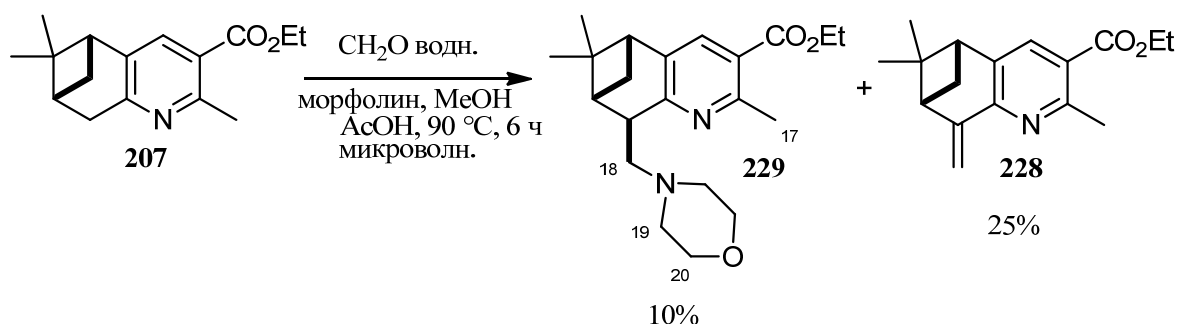
## СХЕМА 41



Вторым подтверждением конфигурации при C8 являются результаты эксперимента по определению дальних констант спин-спинового взаимодействия протона H8 со всеми атомами углерода пинановой системы. Величины этих констант были измерены для протонов  $\beta$ -пинена ранее в работе Денисова и Ткачева [88]. Константы ССВ, полученные для исследуемого протона H8 с атомами углерода C7 и C9, соответствуют константам ССВ в пинене для протона, расположенного в аналогичном стереохимическом окружении (константы ССВ с другими атомами углерода для этих протонов при C8 в пинене равны).

Побочный продукт **228** получается предположительно в ходе отщепления диметиламиногруппы от целевого амина **227**. Строение олефина **228** подтверждено спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$  по появлению характерных олефиновых сигналов H18. О том, что соединение **228** образуется именно в ходе деструкции продукта реакции Манниха **227** свидетельствует то, что при проведении реакции при более высоких температурах (100 °C) выход целевого продукта **227** значительно уменьшается, а выход побочного олефина **228** растёт.

## СХЕМА 42

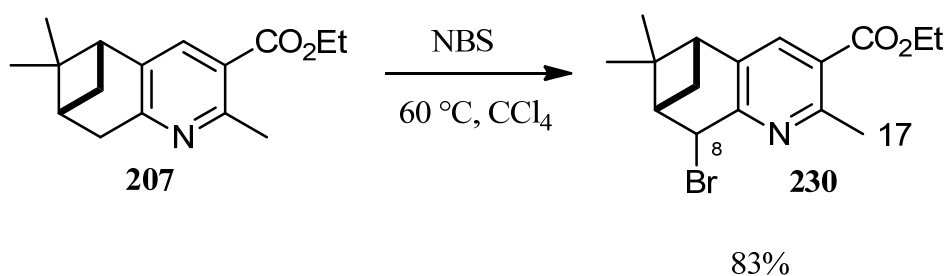


После удачного проведения реакции мы решили заменить диметиламин на морфолин в качестве реагирующего амина. Однако в этом случае выход целевого амина **229** был крайне мал (10 %) (Схема 42). Это согласуется с тем, что наилучший выход для реакции Манниха получается для пары формальдегид/диметиламин [89]. Строение морфолинового производного **229** установлено из анализа молекулярных спектров (масс-спектрометрия высокого разрешения), спектроскопии  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса и СН-корреляции на ближних константах ССВ. В спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР наблюдалось появление сигналов атомов углерода C18, C19 и C20, имеющих химсдвиги 60.68, 67.15 и 66.83 м.д. соответственно. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдалось появление характерных сигналов H19 и H20 в виде мультиплетов с химсдвигами 2.5 и 3.7 м.д. при сохранении интенсивности и формы сигнала протонов метильной группы H17.

### 3.2.2 Бромирование

Нам удалось провести реакцию бромирования конденсированного пиридина **207** при помощи *N*-бромсукцинимид, при этом регио- и стереоселективно образовывался продукт **230** (Схема 43). Строение соединения **230** установлено из анализа молекулярных спектров (масс-спектрометрия высокого разрешения, инфракрасная спектроскопия), а также при помощи спектроскопии  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  ядерного магнитного резонанса. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  H8 проявляется в виде дублета с константой ССВ  $J = 3.2$  Гц при 5.45 м.д., протоны метильной группы сохраняются. Конфигурация атома C8 пока не определена.

**СХЕМА 43**

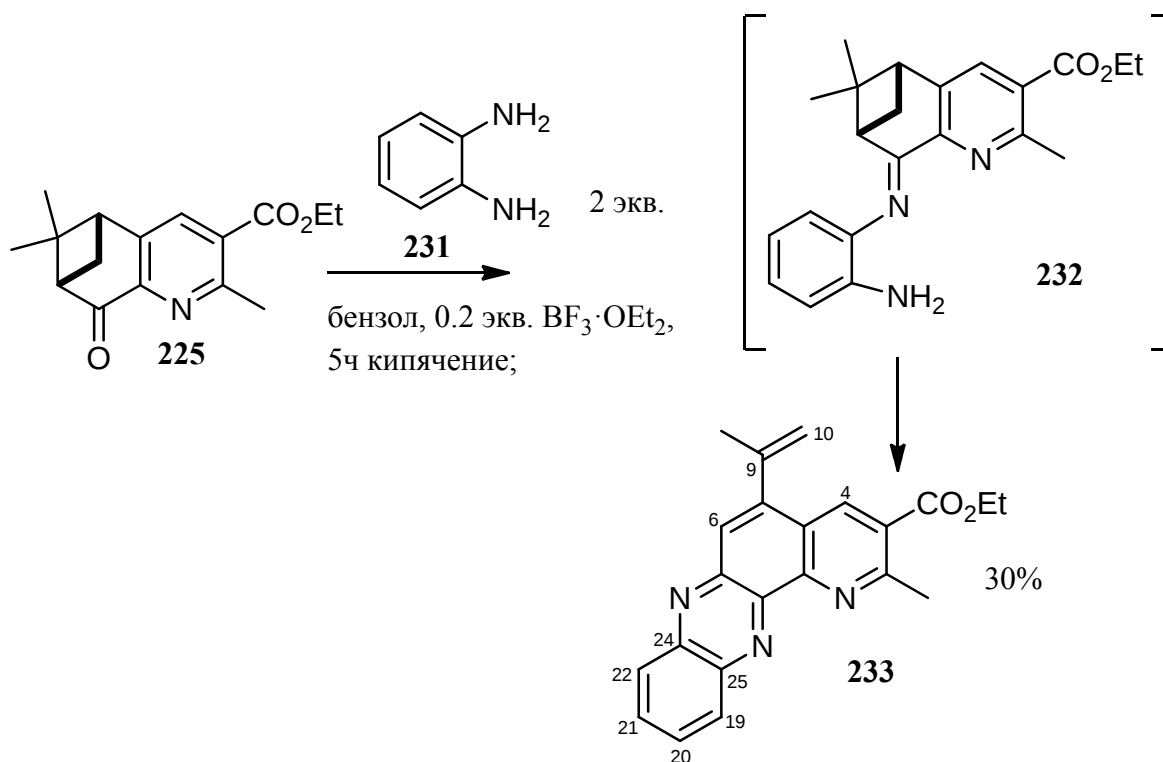




### 3.2.3 Превращения кетона **225** [90]

Вторым методом, выбранным нами для введения гетероатомов в систему пинопиридина **207**, является модификация кетона **225** (Схема 44). При реакции кетона **225** с *o*-фенилендиамином **231** основания Шиффа **232** выделить из реакционной смеси не удавалось. Однако был получен и охарактеризован продукт со скелетом пиридофеназинового типа **233**, который образуется в ходе перегруппировки и окисления.

СХЕМА 44



Строение продукта **233** установлено из анализа молекулярных спектров (масс-спектрометрия высокого разрешения), методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , C-H корреляцией на ближних и дальних константах ССВ. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдается увеличение числа сигналов за счёт C19, C20, C21, C22, C24, C25, имеющих химсдвиги 131.2, 130.1, 131.1, 129.2, 142.7, 140.9 м.д. соответственно, сигнал углерода одной из метильных групп кетона отсутствовал, но появлялись сигналы C9 и C10 при 143.8 и 118.4 м.д. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  также не наблюдалось

сигналов протонов метильных групп циклобутанового фрагмента кетона, но появлялись характерные сигналы протонов двойной связи пропиленовой группы для H10 при 5.59 и 5.27 м.д., метильная группа H11 прежнего циклобутанового фрагмента сдвигалась в слабое поле и имела химсдвиг 2.31 м.д. В области ароматических протонов присутствовали сигналы H4, H6, H19, H22 с химсдвигами при 8.90, 7.9, 8.56-8.58, 8.23-8.25 м.д. и H20, H21 при 7.86-7.89 м.д. соответственно. В связи с необычностью найденной структуры **233** мы решили найти дополнительные подтверждения химического строения этого вещества. Для этого мы получили монокристаллы этого вещества, а в группе РСА НИОХ СО РАН были получены даны, подтверждающие строение продукта **233**. Строение молекулы **233** по данным РСА показано на Рисунке 5.

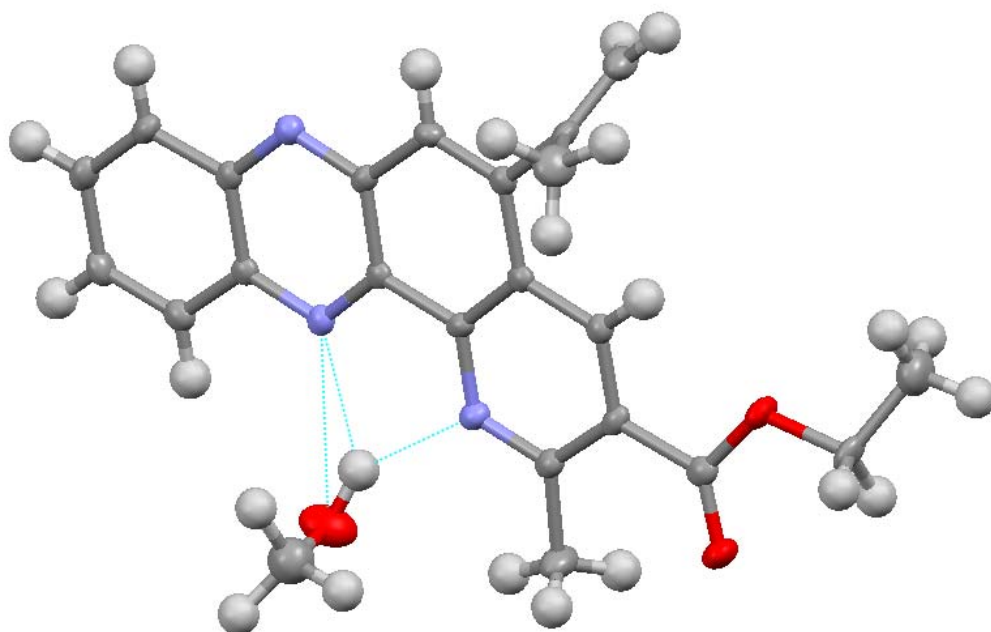


Рисунок 5. Структура сольвата пиридофеназина **233** с метанолом по данным РСА

Мы предложили механизм образования пиридофеназина **233**, учитывая то, что кетон расходуется весь в течение 5 часов кипячения реакционной смеси, однако основная часть продукта образуется лишь при стоянии на воздухе (синтез проводили

с перерывом на ночь) и на стадии выделения (хроматография и перекристаллизация) при контроле по ТСХ (Схема 45). Предполагаемый механизм включает следующие стадии: образование основания Шиффа **232**, катализируемое эфиром трифторида бора, фрагментация циклобутанового фрагмента с отщеплением протона, приводящая к енамину **234**, его окисление кислородом воздуха в имин **235**, электроциклизация с образованием вещества **236** и его окисление, приводящее к продукту **233**.

Оказалось, что соединение **233** является перспективным лигандом для координационной химии. Так, сотрудниками ИНХ СО РАН получены комплексные соединения по реакции феназина **233** с хлоридом цинка (II) (Рисунок 6) и хлоридом кадмия (II) (Рисунок 7). Для этих комплексов наблюдается люминесценция как в растворе (хлороформ), так и в твёрдой фазе. Для свободного лиганда **233** наблюдается более слабая люминесценция.

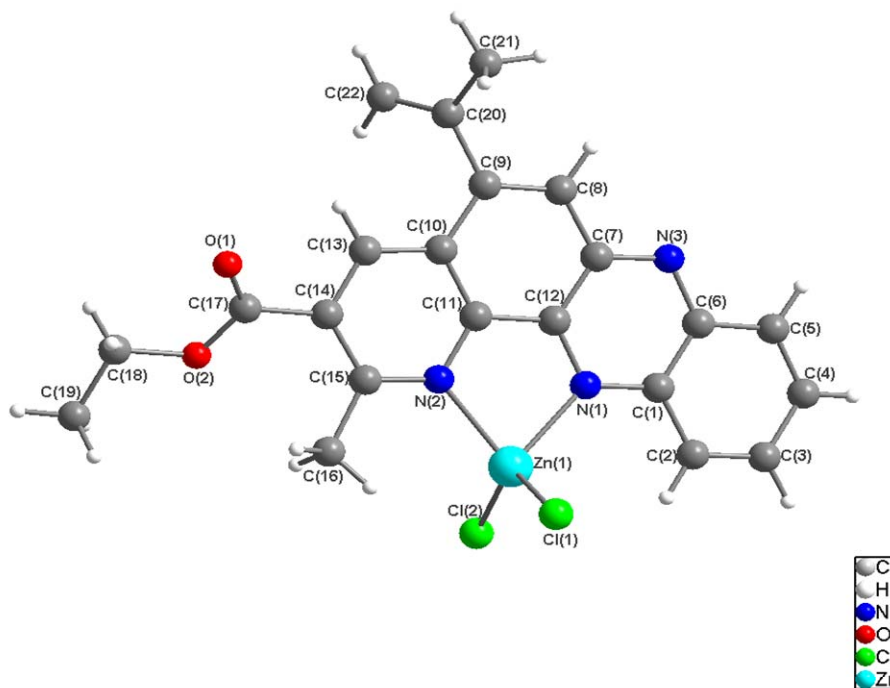
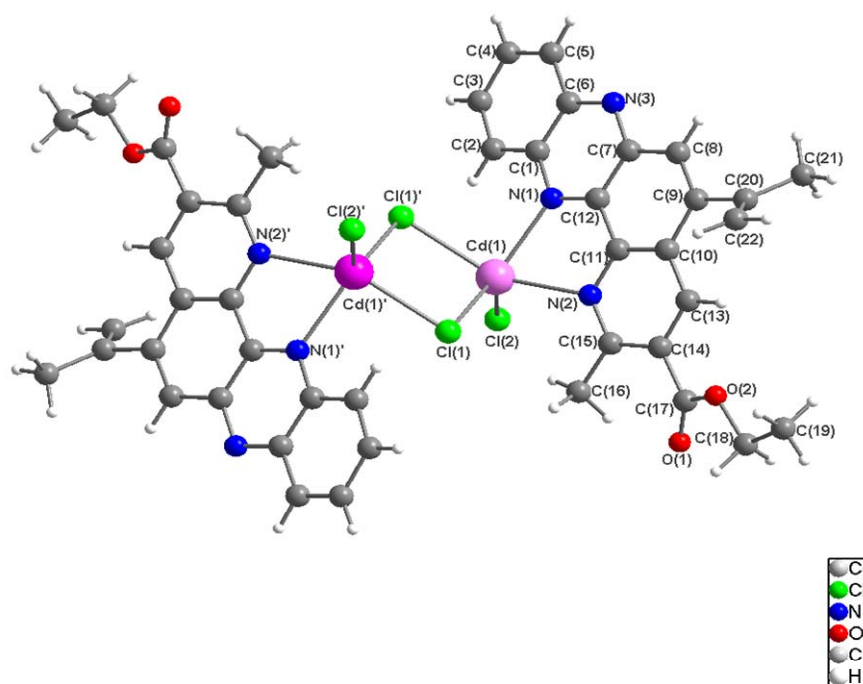
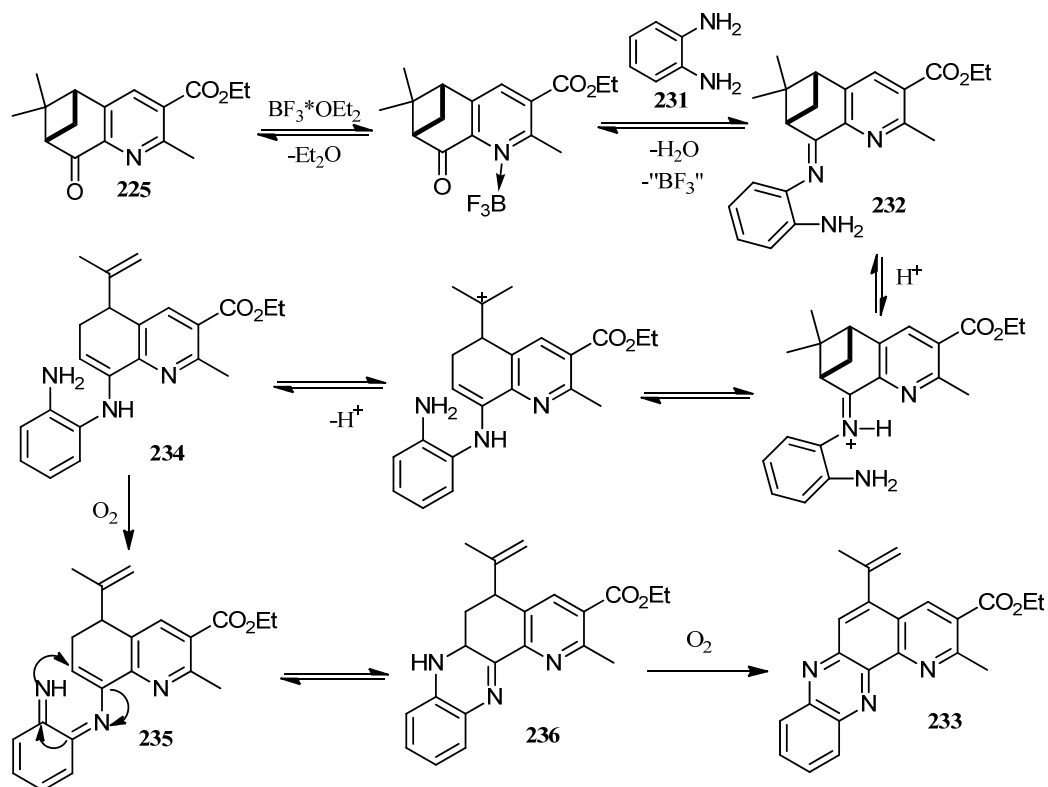


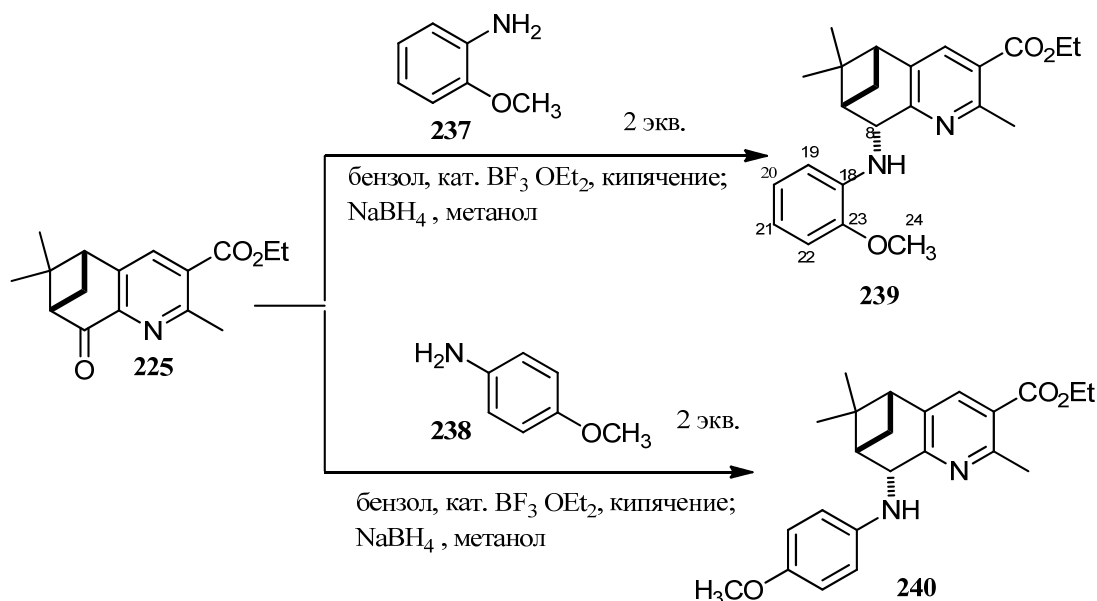
Рисунок 6. Структура комплекса **230** с хлоридом цинка (II) по данным РСА

Нам удалось провести реакции восстановительного аминирования между кетоном **225** и ароматическими аминами: *o*-анизидином **237** и *n*-анизидином **238**, при этом стереоселективно образовывались амины **239** и **240** (Схема 46).

Рисунок 7. Структура комплекса **230** с хлоридом кадмия (II) по данным РСА*CXEMA 45*

Строение продуктов **239** и **240** установлено из анализа молекулярных спектров (масс-спектрометрии высокого разрешения, инфракрасной спектроскопии), а также при помощи спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , С-Н корреляцией на ближних и на дальних константах ССВ, Н-Н-корреляцией. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **239** и **240** сигналы всех атомов из кетонового фрагмента сохранились, но сигнал атома С8 изменял положение и четность, химсдвиг соответственно 60.02 и 61.50 м.д., появились сигналы одной метоксигруппы С24 при 55.38 и 55.67 м.д. и сигналы ароматического кольца С18, С19, С20, С21, С22, С23 при 138.09, 109.94, 121.13, 116.49, 109.71, 147.05 м.д. и 142.3, 114.8, 155.3, 152.7, 155.3, 114.8 м.д. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  аминов **239** и **240** появляется сигнал Н8 при 4.71 и 4.59 м.д. соответственно, протоны метоксигруппы Н24 при 3.83 и 3.74 м.д., протоны ароматического кольца Н19, Н20, Н21, Н22 для *орто*-производного **239** при 6.75, 6.83, 6.64, 6.75 и Н19, Н23, Н20, Н22 для *пара*-производного **240** на 6.71 и 6.76 м.д.

## СХЕМА 46



Конфигурация С8 во вторичных аминах **239** и **240** определялась из анализа имеющихся данных спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$  для аминов **227**, **239** и **240** (Схема 47). Для этого мы рассмотрели разность величин химсдвигов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  атомов углерода С7, С9, С10, С11 во вторичном амине **239** и в третичном амине **227**, где конфигурация С(8) определена. Полученные результаты мы сравнили с известными

данными по *цис*- и *транс*-вербенолам **241** и **242** соответственно [91]. На Схеме 48 приведены значения разностей величин химсдвигов ( $\Delta\delta$ , м.д.) атомов углерода пинановой системы для *цис*- и *транс*-вербенолов, аминов **239** и **227**, аминов **240** и **227** рядом со структурными формулами *цис*-изомеров. Впоследствии конфигурация подтверждена данными РСА (Рисунок 8).

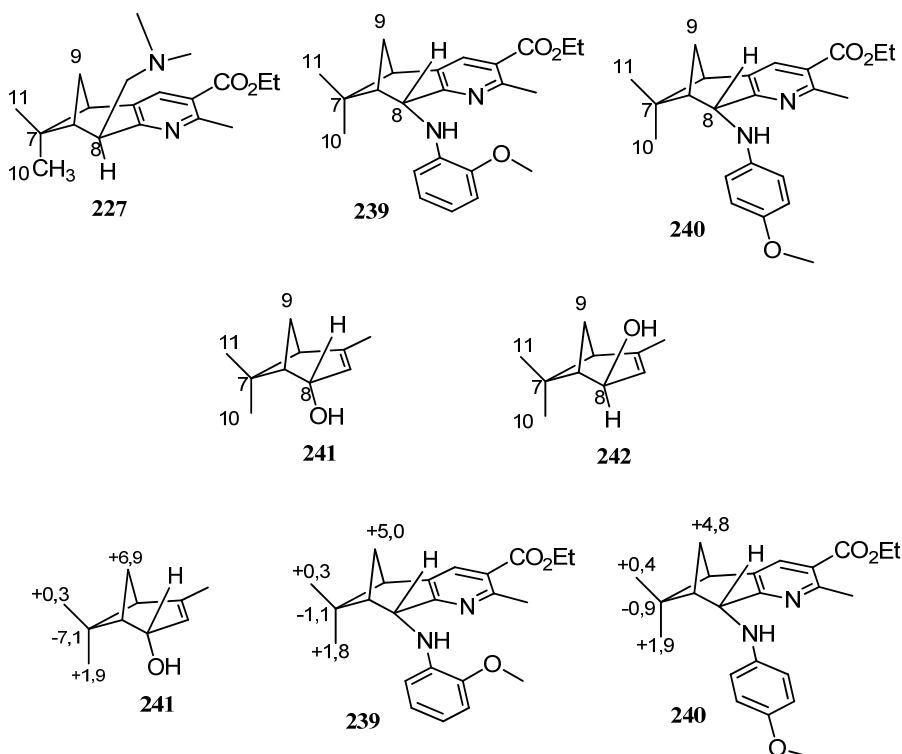
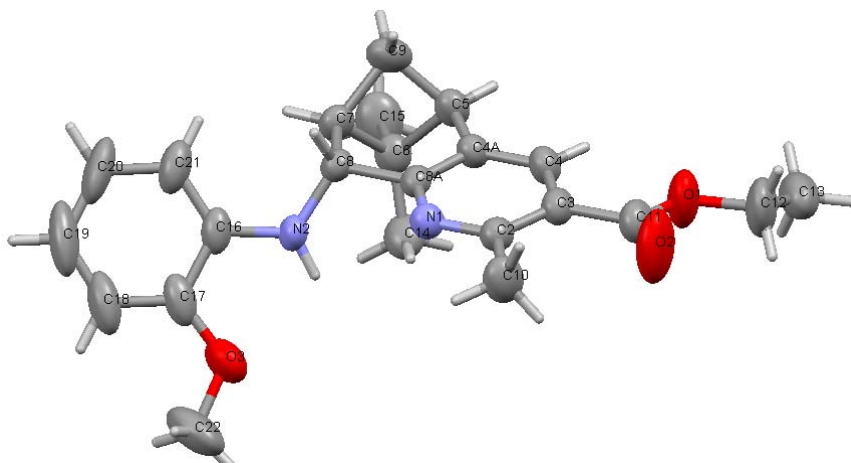


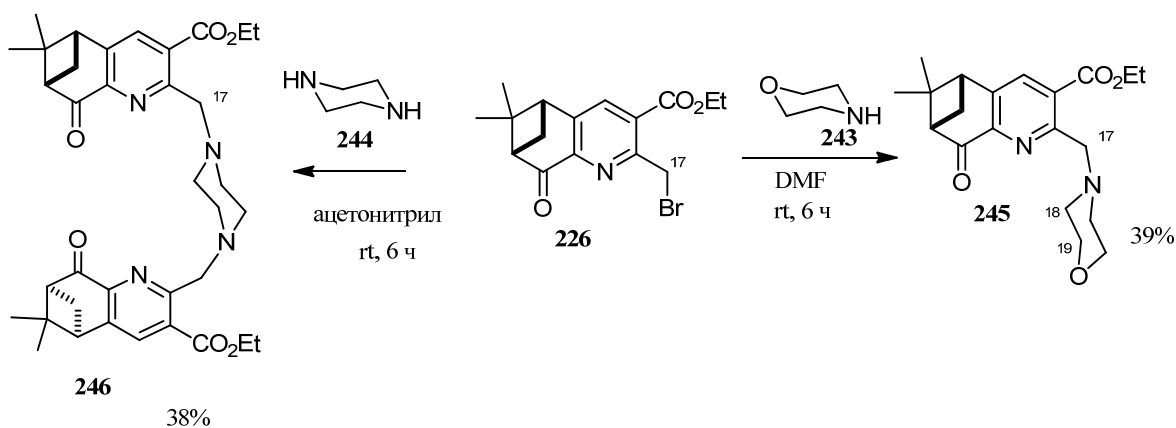
Рисунок 8. Установление конфигурации C8 в продуктах **239** и **240**

### 3.2.4 Замещение атома брома

Третьим выбранным нами методом введения гетероатомов в систему пинопиридина **207** является замещение брома в бромкетоне **226** (Схема 49). Так, были проведены реакции нуклеофильного замещения брома при действии морфолина **243** и пиперазина **244**, соответственно были получены амин **245** и *C*<sub>2</sub>-симметричный амин **246**. Строение аминов **245** и **246** установлено из анализа молекулярных спектров (масс-спектрометрия, инфракрасная спектроскопия), а также при помощи спектроскопии <sup>13</sup>C и <sup>1</sup>H ядерного магнитного резонанса.

Рисунок 9. Структура амина **239** по данным РСА

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  обоих производных наблюдается исчезновение АВ-системы протонов Н17, характерной для бромида **226** (5 м.д.), вместо которой появляются мультиплеты с химсдвигами 3.9 и 3.8 м.д. соответственно для производных **245** и **246**. Кроме того, для амина **246** появляется уширенный синглет при 2.3 м.д., характерный для пиперазиновой системы, для амина **245** – уширенные синглеты при 2.4 м.д и 3.55 м.д., характерные для протонов Н18 и Н19 морфолиновой системы соответственно. В углеродных спектрах увеличивается число сигналов атомов углерода на один для амина **246** и на два для морфолинового производного **245**. Кроме того, химсдвиг атома углерода С17 сильно смещается в область слабого поля (62.65 м.д. для амина **245** и 62.43 м.д. для амина **246**) по сравнению с исходным бромидом (31.96 м.д.).

***CXEMA 47***

## **4. Экспериментальная часть**

### **4.1 Приборы, материалы, методы**

Молекулярные спектры записаны в Лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН, данные микроанализа получены в Лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН, все описанные ниже синтезы выполнены Автором в Лаборатории терпеновых соединений НИОХ СО РАН.

Эксперименты с использованием микроволнового излучения проводили в реакторе «Discover System S-Class (CEM corp., USA)» с использованием ампулы на 35 мл.

#### **4.1.1 Спектрально-аналитические исследования**

##### ***Микроаналитические методы***

Температуры плавления определены методом дифференциальной сканирующей калориметрии на приборе NETZSCH STA 409. Микроанализы получены на анализаторах «Hewlett Packard 185», «Carlo Erba 1106», и «EA-3000» (HEKAtech GmbH).

##### ***Спектральные методы***

Оптическое вращение измеряли на поляриметре «PolAAR 3005». ИК-Спектры записывали на спектрофотометрах «Brucker Vector 22» и «Brucker TENSOR 27». УФ-спектры записаны на спектрометре Agilent 8453. Масс-спектры электронного удара (ЭУ, 70 эВ) высокого разрешения получены на спектрометре «Thermoelectron DFS». Масс-спектры ионизации электроспреем (ЭИ, 4000 или 4500 В, положительные ионы) получены на приборе «Bruker customer micrOTOF-Q».

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах высокого разрешения «Bruker AV-300» (300.13 МГц для  $^1\text{H}$  и 75.48 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) и «Bruker DRX-500» (500.132 МГц для  $^1\text{H}$  и 125.758 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) для растворов концентрации 10-40 мг/мл при 25-27 °С. В качестве внутреннего стандарта использовали сигнал растворителя: хлороформ-d ( $\delta_{\text{C}} = 76.90$  м.д.,  $\delta_{\text{H}} = 7.24$  м.д.), диметилсульфоксид-d<sub>6</sub> ( $\delta_{\text{C}} = 39.50$  м.д.,  $\delta_{\text{H}} = 2.5$  м.д.). Отнесение сигналов выполнено с использованием спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,



записанных в режиме  $J$ -модуляции (шумовая развязка от протонов, противоположная фаза для сигналов атомов с четным и нечетным числом присоединённых протонов с настройкой на константу  $J = 135$  Гц) и по данным двумерных спектров: (1) гомоядерной  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -корреляции, (2) гетероядерной корреляции  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  на прямых константах спин-спинового взаимодействия ( $J = 135$  Гц), (3) гетероядерной корреляции  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  на дальних константах спин-спинового взаимодействия ( $J = 10$  Гц). Величины констант спин-спинового взаимодействия  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  получены из спектров ЯМР  $^{13}\text{C}$ , записанных в режиме без развязки от протонов.

#### 4.1.2 Реактивы и материалы

Все растворители (*трет*-бутилметилловый эфир, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, ацетонитрил, этилацетат, метиловый спирт, изопропиловый спирт, 95%-водный этиловый спирт, пиридин, диметилсульфоксид, диметилформамид, диоксан, петролейный эфир т. кип. 40-70 °C (далее везде «петролейный эфир»), бензол, толуол, *n*-ксилол, хлористый метилен, хлороформ, четырёххлористый углерод) использовали свежеперегнанными.

Неорганические вещества (натрий, натр едкий, натрия хлорид, натрия карбонат, натрия борогидрид, натрия сульфат безводный, калия карбонат, кальция хлорид безводный, железа (III) хлорид шестиводный, меди (II) хлорид двухводный, висмут азотнокислый основной, аммония хлорид, концентрированный 25%-ный водный раствор аммиака, концентрированную 35-38%-ную соляную кислоту, концентрированную 98%-ную серную кислоту, селена диоксид, фосфорный ангидрид квалификации «ч», «ч.д.а.», «х.ч.») использовали без дополнительной очистки.

Коммерчески доступные органические реагенты – 2,2'-Азо-бис-изобутиронитрил, пиперазин, морфолин, циклогександион-1,2, циклогександион-1,3, пропаналь (все - Fluka AG), *N*-бромсукцинимид, винная кислота (ГОСТ 5817-77), циклогексанон, цикlopентанон, уксусная кислота, *о*- и *n*-анизидин, *о*-фенилендиамин, диметиламин 30%-ный водный раствор (все - РЕАХИМ), трифторид бора эфират (Alfa Aesar). Хлористый нитрозил изготовлен в Опытном химическом производстве НИОХ СО РАН. *N*-бромсукцинимид перекристаллизован

из воды. Морфолин, пропаналь, *o*-анизидин, циклогексанон, цикlopентанон использовали свежеперегнанными. Водный раствор формалина получали растворением параформальдегида производства Fluka AG (№ 76240).

Аналитическую тонкослойную хроматографию (ТСХ) выполняли на пластинах Sorbfil (алюминиевая фольга с закреплённым слоем силикагеля и УФ-индикатором). Для визуализации использовались следующие растворы:

а) реагент Драгендорфа (В 10 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 0,85 г основного нитрата висмута и прибавляют 40 мл воды, к этой жидкости прибавляют раствор 8 г иодида калия в 20 мл воды), промакивание пластины в небольшой порции раствора

б) раствор хлорного железа (10 г  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  + 100 мл 95%-ного EtOH), опрыскивание пластины с последующим нагревом до 100-150 °С

в) раствор нингидрина (0.5 г нингидрина + 3 мл ледяной AcOH + 100 мл 95%-ного EtOH).

Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки «КСК» (Россия) с размером зёрен 0.10-0.20 мм, высушенный на воздухе и активированный нагреванием при 140 °С в течение 5 часов.

#### **4.1.3 Исходные вещества в синтезах**

##### ***Природные монотерпеновые углеводороды***

В работе использовали (–)- $\alpha$ -пинен с чистотой >97% (GC), т.кип. 154-156 °С,  $d_4^{20}$  0.858,  $n_D^{20}$  1.466,  $[\alpha]_{578}^{20} - 50 \pm 3$  и  $[\alpha]_D^{20} - 42 \pm 3$ , производства Fluka AG (кат. номер W290203).

##### **(+)-Оксим пинокарвона 206 [78, 92]**

###### **Метод А**

В круглодонную колбу ёмкостью 1 л, снабжённую магнитной мешалкой, термометром, трубкой для подачи газа и клапаном Бунзена, поместили (–)- $\alpha$ -пинен (190 г., 1.4 моль) и дихлорметан (150 мл), смесь охладили до –5 °С, затем при перемешивании пропускали в колбу газообразный хлористый нитрозил при

температуре реакционной смеси около  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . После того, как весь монотерпен прореагировал (контроль по ТСХ), остановили подачу газа и реакционную массу синего цвета перемешивали 30 мин, затем, подключив систему к вакууму водоструйного насоса, удалили избыток хлористого нитрозила (10 мин). Выпавший белый осадок нитрозохлорида пинена отфильтровали. Филтрат упарили при комнатной температуре и пониженном давлении в вакууме водоструйного насоса до образования вязкой массы, к которой прибавили 50 мл холодного метанола. Выпавший белый осадок нитрозохлорида отфильтровали, объединили с первой порцией, промыли на фильтре 80 мл холодного метанола и высушили в токе воздуха. Полученные кристаллы (64 г, 0.159 моль, выход 23 %) растворили в хлороформе (300 мл), после чего при перемешивании к раствору добавили триэтиламин (150 мл) в хлороформе (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре 6 часов (при закипании реакционной смеси её охлаждали на холодной водяной бане). Реакционную смесь промыли 1М водной соляной кислотой ( $3 \times 100$  мл), органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Продукт реакции перекристаллизовали из петролейного эфира (белые кристаллы, т.пл.  $124\text{ }^{\circ}\text{C}$  (лит. т.пл.  $132\text{--}134\text{ }^{\circ}\text{C}$  для образца неизвестной оптической чистоты [78]),  $[\alpha]_{589}^{23} +14$  (с 0.85,  $\text{CHCl}_3$ ). Выход 34 г, 0.21 моль, в расчете на  $\alpha$ -пинен 15 %.

### Метод Б

В круглодонную колбу ёмкостью 1 л, снабжённую магнитной мешалкой, термометром, трубкой для подачи газа и клапаном Бунзена, поместили (–)- $\alpha$ -пинен (100 мл, 86 г, 0.63 моль) и дихлорметан (100 мл), смесь охладили до  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , затем при перемешивании пропускали в колбу газообразный хлористый нитрозил при температуре реакционной смеси около  $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ . После того, как весь монотерпен прореагировал (контроль по ТСХ), остановили подачу газа и реакционную массу перемешивали 20 мин, затем, подключив систему к вакууму водоструйного насоса, удалили избыток хлористого нитрозила (10 мин). К полученному раствору при перемешивании добавили раствор триэтиламина (200 мл) в дихлорметане (100 мл), и реакционную смесь выдерживали при температуре  $<10\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 часа, затем постепенно довели до комнатной и перемешивали 5 ч при комнатной температуре.

Реакционную смесь промыли 1М водной соляной кислотой (3×100 мл), органическую фазу сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток растворили в хлороформе при нагревании. Нерастворившуюся часть отбросили, раствор перколировали на силикагеле (элюент: хлороформ, предварительно перегнанный над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>). Полученный сырой оксим пинокарвона в виде светло-жёлтого масла (90 г, 0.55 моль, выход 88%) хранится при температуре –10 °С в морозильной камере и пригоден для дальнейших экспериментов без дополнительной очистки.

### **Енамины**

Енамины **210** [83], **211** [93], **213** [94], **215** [94], **216** [95] получали по литературным методикам.

#### **Общая методика**

Карбонильное соединение (0.6 моль) (свежеперегнанное), морфолин (1.6 моль), бензол (250 мл) помешали в плоскодонную колбу на 500 мл и кипятили с насадкой Дина-Старка 6-12 часов (контроль по ТСХ и по объёму выделившейся воды). Затем при помощи вакуума водоструйного насоса удаляли растворитель и избыток морфолина.

#### **4-(циклогекс-1-ен-1-ил)морфолин (210)**

Очищен перегонкой (т.кип. 110-115 °С, 11 мм.рт.ст., лит. [83] 104-106 °С, 12 мм.рт.ст.). Прозрачное масло (55 г, выход 55%)

#### **4-(циклопент-1-ен-1-ил)морфолин (211)**

Очищен перегонкой (т.кип. 108-110 °С, 11 мм.рт.ст., лит. [93] 104-107 °С, 12 мм.рт.ст.). Прозрачное масло (51 г, выход 55%)

#### **Енамины 213, 215 и 216**

Сырой продукт растворили в смеси этилацетат-бензол 1:1, то, что не растворилось, отбросили. Раствор перколировали на силикагеле. Элюент – этилацетат.

#### **5,5-диметил-3-морфолиноциклогекс-2-енон (213)**

Продукт перекристаллизовали из бензола. Желтоватые кристаллы (62 г, выход 50%). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.08$  (с., 6 H), 2.23 (с., 2 H), 2.28 (с., 2 H), 3.39 (т.,  $J = 4.6$  Гц, 4 H), 3.70 (т.,  $J = 4.6$  Гц, 4 H), 5.59 (с, 1H), совпадает с лит. [96].

### **3-морфолиноциклогекс-2-енон (215)**

Продукт перекристаллизовали из бензола. Желтые кристаллы (46 г, выход 43%). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.96$  (м., 3H), 2.24 (т.,  $J = 6.8$  Гц, 2 H), 2.36 (т.,  $J = 6.3$  Гц, 2 H), 3.24 (т.,  $J = 5.0$  Гц, 4 H), 3.68 (т.,  $J = 5.1$  Гц, 4 H), 5.18 (с., 1 H), совпадает с лит. [97].

### **2-морфолиноциклогекс-2-енон (216)**

Продукт перекристаллизовали из смеси диэтиловый эфир – этанол 1:3. Желтые кристаллы (46 г, выход 43%). ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.93$  (м., 3H), 2.40 (м., 4 H), 2.77 (т.,  $J = 4.6$  Гц, 4 H), 3.74 (т.,  $J = 4.6$  Гц, 4 H), 5.89 (т.,  $J = 4.6$  Гц, 1 H), совпадает с лит. [95].

### **(E)-4-(проп-1-ен-1-ил)морфолин (212)**

Производное **212** получали по методике, описанной в работе [98]:

К охлаждаемой при  $-5\text{ }^\circ\text{C}$  смеси морфолина (33 г, 0.38 моль) и безводного карбоната натрия (18.7 г, 0.17 моль) прибавляли по каплям в течение часа свежеперегнанный пропаналь (8.86 г, 0.17 моль) при перемешивании. После чего дали системе нагреться до комнатной температуры (2 часа) при перемешивании. Смесь отфильтровали и выдержали при  $50\text{ }^\circ\text{C}$  в вакууме водоструйного насоса 1 час. Сырой продукт используется в дальнейшем без очистки.

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.6$  (д.,  $J = 6.4$  Гц, 3 H), 2.7 (м., 4 H), 3.65 (м., 4 H), 4.37 (м., 1 H), 5.72 (д.,  $J = 13.9$  Гц, 1H), совпадает с лит. [99].

### **3-аминобут-2-еннитрил (214)**

Производное **214** в виде смеси *Z* и *E*-изомеров получали по методике, описанной в работе [100]:

К ацетонитрилу (40 г, свежеперегнанному над пятиокисью фосфора) добавили петролейный эфир (15 г, свежеперегнанный над натрием), чтобы избежать контакта с воздухом. В этот раствор постепенно вносили раскатанный тонкими слоями натрий

так, чтобы кипение было медленным. Поверхность металла забивается, и реакция замедляется. После растворения натрия реакцию смесь нагревали на водяной бане 4 часа. Затем смесь фильтровали, твёрдый осадок содержит цианид натрия и натриевую соль целевого продукта. Теперь этот осадок растворяли в воде (минимальном количестве, необходимом для растворения). Масло отделили от водной фазы и оставили кристаллизоваться. Кристаллы отделяли и сушили. Продукт представляет собой белые кристаллы (30 г, выход 75%)

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.91$  ( $\text{d.}$ ,  $J = 0.8$  Гц, 3 H),  $2.08$  ( $\text{c.}$ , 3 H),  $3.78$  ( $\text{к.}$ ,  $J = 0.8$  Гц, 1 H),  $4.09$  ( $\text{c.}$ , 1 H),  $4.48$  ( $\text{уш.с.}$ , 2 H),  $4.75$  ( $\text{уш. с.}$ , 2 H), совпадает с лит. [101].

**Этиловый эфир (5R,7R)- 2,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-карбоновой кислоты (207) [77]**

Оксим пинокарвона **206** (90 г, 0.55 моль), приготовленный по методу Б (см. стр. 66), ацетоуксусный эфир (92 г, 0.71 моль), железа (III) хлорид шестиводный (7.4 г, 0.028 моль), толуол (200 мл) кипятили при перемешивании с насадкой Дина-Старка в течение 12 ч (контроль по окончании выделения воды). После чего реакцию смесь охладили, добавили этилацетат (200 мл) и экстрагировали 1М водным раствором соляной кислоты ( $5 \times 100$  мл). Органическую фазу отбросили. Объединённый водный экстракт нейтрализовали водным раствором 25%-го аммиака (до  $\text{pH} > 8$ ) и экстрагировали этилацетатом ( $4 \times 100$  мл). Объединённый этилацетатный экстракт осушили безводным сульфатом натрия, отфильтровали и упарили. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле, элюент: 1-5% этилацетата в петролейном эфире. Продукт представлял собой желтоватое вязкое масло (37 г, выход 27%).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.63$  ( $\text{c.}$ , 3 H),  $1.23$  ( $\text{d.}$ ,  $J = 9.5$  Гц, 1 H),  $1.37$  ( $\text{m.}$ ,  $J = 7.0$  Гц, 3 H),  $1.40$  ( $\text{c.}$ , 3 H),  $2.35$  ( $\text{d.d.d.d.}$ ,  $J = 6.5, 6.0, 3.1, 3.1$  Гц 1 H),  $2.67$  ( $\text{d.d.d.}$ ,  $J = 9.5, 6.5, 6.0$  Гц 1H),  $2.74$  ( $\text{c.}$ , 3 H),  $2.77$  ( $\text{d.d.}$ ,  $J = 6.5, 6.5$  Гц 1 H),  $3.04$  ( $\text{d.}$ ,  $J = 3.1$  Гц, 2 H),  $4.28$  ( $\text{к.}$ ,  $J = 7.0$  Гц, 2 H),  $7.64$  ( $\text{c.}$ , 1 H).

## 4.2 Получение нопинан-аннелированных пиридинов

### Общая методика

Смесь (+)-оксима пинокарвона **206** (165 мг, 1 ммоль), енамина (2 ммоль), железа (III) хлорида шестиводного (20 мг, 0.07 ммоль) нагревали в микроволновой печи при температуре 130 °С в течение 25 мин. при перемешивании. Начальная мощность – 80 Вт, автоматически корректировалась для поддержания температуры 130 °С. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном (40 мл) и вылили в насыщенный водный раствор аммиака. Продукты реакции экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединённый органический экстракт осушали безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле в элюентной системе этилацетат (5%-20%) в петролейном эфире.

### (1*R*,3*R*)-2,2-диметил-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидро-1,3-метаноакридин (**217**)

$R_f = 0.28$  (петролейный эфир-этилацетат 1:1). Выход: 57 мг (0.25 ммоль, 25%). Белые кристаллы  $[\alpha]_D^{24} -33$  ( $c$  3.1,  $\text{CHCl}_3$ ) (лит. [86] для энантиомера:  $[\alpha]_{578}^{24} +39$ ). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  совпадают с литературными [86].

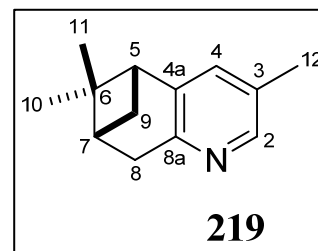
### (6*R*,8*R*)-7,7-диметил-2,3,5,6,7,8-гексагидро-1*H*-6,8-метаноциклопента[*b*]хинолин (**218**)

$R_f = 0.28$  (петролейный эфир-этилацетат 1:1). Выход: 53 мг (0.25 ммоль, 25%). Белые кристаллы  $[\alpha]_{589}^{24} -57$  ( $c$  0.18,  $\text{MeOH}$ ) (лит.[86] для энантиомера:  $[\alpha]_{578}^{24} +41$  ( $c$  1.1,  $\text{CHCl}_3$ )). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  совпадают с литературными [86].

### (5*R*,7*R*)-3,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин (**219**)

$R_f = 0.28$  (петролейный эфир-этилацетат 1:1). Выход: 37 мг (0.20 ммоль, 20%). Желтоватое масло с  $[\alpha]_{589}^{24} +32$  ( $c$  0.18,  $\text{MeOH}$ ).

ИК (KBr): 3074 и 3035 ( $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 1637, 1607 и 1569  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=C}}$  и  $\nu_{\text{C=N}}$ ).



УФ (EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \epsilon$ ) = 276 нм (3.61).

ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$  1:1 v/v):  $\delta$  = 0.60 (с., 3 H, H-10), 1.22 (д.,  $J$  = 9.2 Гц, 1 H, *pro-R*-H-9), 1.37 (с., 3 H, H-11), 2.26 (д.д.,  $J$  = 0.7 и 0.7 Гц, 3 H, H-12), 2.33 (д.д.м.,  $J$  = 5.5, 5.5 и 2.9 Гц, 1 H, H-7), 2.65 (д.д.,  $J$  = 5.5 и 5.5 Гц, 1 H, H-5), 2.70 (д.д.д.,  $J$  = 9.2, 5.5 и 5.5 Гц, 1 H, *pro-S*-H-9), 3.09 (д.,  $J$  = 2.9 Гц,  $W_{1/2}$  = 2.6 Гц, 2 H, H-8), 7.07 (д.м.,  $J$  = 2.1 Гц,  $W_{1/2}$  = 2.4 Гц, 1 H, H-4), 8.15 (д.г.,  $J$  = 2.1 и 0.7 Гц, 1 H, H-2).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$  1:1 v/v):  $\delta$  = 17.99 (C-12), 21.10 (C-10), 25.87 (C-11), 31.74 (C-9), 35.23 (C-8), 39.35 (C-6), 39.92 (C-7), 46.22 (C-5), 130.06 (C-3), 134.85 (C-4), 141.85 (C-4a), 145.11 (C-2), 153.02 (C-8a).

Масс-спектр (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 187 (23)  $[\text{M}]^+$ , 186 (37), 172 (93)  $[\text{M-CH}_3]^+$ , 168 (50), 149 (27), 144 (91)  $[\text{M-C}_3\text{H}_7]^+$ , 143 (27), 128 (100), 91 (23), 77 (21), 55 (18), 41 (32).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ):  $m/z$   $[\text{M}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$ : 187.1356; найдено: 187.1350.

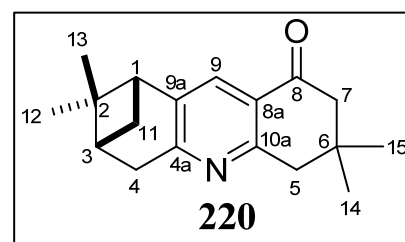
**(1*R*,3*R*)-2,2,6,6-тетраметил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-1,3-метано-акридин-8(5*H*)-он (220)**

$R_f$  = 0.4 (петролейный эфир-этилацетат 1:1). Выход: 61 мг (0.23 ммоль, 23%). Белые кристаллы с т.пл. 88 °C (из  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) и  $[\alpha]_{589}^{20}$  -25 (с 0.29, MeOH).

ИК (KBr): 3049 ( $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 1680 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1632, 1597 и 1558  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=C}}$  и  $\nu_{\text{C=N}}$ ).

УФ (EtOH):  $\lambda_{\max}$  ( $\log \epsilon$ ) = 217 (4.21), 243 (3.93), 298 (3.83).

ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.58 (с., 3 H, H-12), 1.06 (с., 3 H, H-14), 1.07 (с., 3 H, H-15), 1.21 (д.,  $J$  = 9.8 Гц, 1 H, *pro-R*-H-11), 1.36 (с., 3 H, H-13), 2.33 (д.д.м.,  $J$  = 6.0, 5.8 и 2.9 Гц, 1 H, H-3), 2.46 (с., 2 H, H-7), 2.66 (д.д.д.,  $J$  = 9.8, 5.8 и 5.8 Гц, 1 H, *pro-S*-H-11), 2.79 (д.д.,  $J$  = 6.0 и 5.8 Гц, 1 H, H-1), 2.92 (д.,  $J$  = 16.9 Гц, 1 H, H<sup>a</sup>-5), 2.95 (д.,  $J$  = 16.9 Гц, 1 H, H<sup>b</sup>-5), 3.08 (д.,  $J$  = 2.9 Гц, 2 H, H-4), 7.71 (с., 1 H, H-9).



ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.18 (C-12), 25.76 (C-13), 27.99 (C-14), 28.40 (C-15), 31.76 (C-11), 32.91 (C-6), 37.01 (C-4), 39.33 (C-2), 39.80 (C-3), 45.95 (C-1), 46.09 ( $^1J_{\text{C-H}}$  = 127.9 Гц,  $^3J_{\text{C-H}14} = ^3J_{\text{C-H}15} = 4.6$  Гц, C-5), 51.93 ( $^1J_{\text{C-H}}$  = 127.5 Гц,  $^3J_{\text{C-H}14} =$



$^3J_{C-H^{15}} = 4.4$  Гц, C-7), 124.19 (C-8a), 130.29 ( $^1J_{C-H} = 162.9$  Гц,  $^3J_{C-H^5} = 4.6$  Гц, C-9), 140.33 (C-9a), 159.48 ( $^3J_{C-H^9} = 6.3$  Гц,  $^2J_{C-H^5} = 6.3$  Гц, C-10a), 162.67 (C-4a), 198.26 ( $^2J_{C-H^7} = 6.4$  Гц,  $^3J_{C-H^9} = 3.5$  Гц, C-8).

Масс-спектр (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 269 (50)  $[M]^+$ , 268 (50), 254 (100), 240 (21), 228 (25), 226 (91), 214 (15), 198 (10), 184 (13), 168 (10), 142 (14), 115 (12), 83 (20).

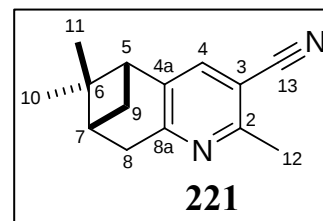
Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ):  $m/z$   $[M]^+$  вычислено для  $C_{18}H_{23}NO$ : 269.1774; найдено: 269.1764.

**(5*R*,7*R*)-2,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-карбонитрил (221)**

$R_f = 0.35$  (петролейный эфир-этилацетат 1:1). Выход: 44 мг (0.21 ммоль, 21%).

Белые кристаллы с т.пл. 68-70 °С и  $[\alpha]_{589}^{27} -39$  (с 0.30, EtOH).

ИК (KBr): 3065 ( $\nu_{Ar-H}$ ), 2227 ( $\nu_{C\equiv N}$ ), 1664, 1630, 1601 и 1553  $cm^{-1}$  ( $\nu_{C=C}$  и  $\nu_{C=N}$ ).



УФ (EtOH):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 206 (4.25), 234 (3.83), 287 (3.69), 296 нм (3.63).

ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 0.56$  (с., 3 H, H-10), 1.16 (д.,  $J = 9.8$  Гц, 1 H, *pro-R*-H-9), 1.34 (с., 3 H, H-11), 2.31 (д.д.м.,  $J = 6.0, 6.0$  и 2.9 Гц, 1 H, H-7), 2.645 (с., 3 H, H-12), 2.649 (д.д.д.,  $J = 9.8, 6.0$  и 6.0 Гц, 1 H, *pro-S*-H-9), 2.73 (д.д.,  $J = 6.0$  и 6.0 Гц, 1 H, H-5), 3.05 (д.,  $J = 2.9$  Гц, 2 H, H-8), 7.31 (с., 1 H, H-4).

ЯМР  $^{13}C$  (125 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 21.01$  (C-10), 23.00 ( $^1J_{C-H} = 128.4$  Гц,  $^4J_{C-H^4} = 0.8$  Гц, C-12), 25.55 (C-11), 31.47 (C-9), 36.78 (C-8), 39.13 (C-6), 39.53 (C-3), 45.51 (C-1), 104.95 (C-3), 117.41 ( $^3J_{C-H^4} = 5.2$  Гц, C-13), 135.50 ( $^1J_{C-H} = 164.8$  Гц,  $^3J_{C-H^5} = 4.6$  Гц, C-4), 139.22 (C-4a), 158.43 (C-2), 161.06 (C-8a).

Масс-спектр (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 212 (12)  $[M]^+$ , 211 (25)  $[M^+-H]$ , 197 (36)  $[M^+-CH_3]$ , 183 (13), 169 (100), 156 (12), 149 (10), 140 (7), 128 (10), 115 (8), 101 (6), 91 (6), 77 (12).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ):  $m/z$   $[M-H]^+$  вычислено для  $C_{14}H_{15}N_2$ : 211.1230; найдено: 211.1231.

Найдено: С, 79.1; Н, 7.4; N, 13.1. Вычислено для  $C_{14}H_{15}N_2$ : С, 79.21; Н, 7.60; N, 13.20.

**(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-1,2,3,4,6,7-гексагидро-1,3-метаноакридин-8(5*H*)-он (222)**

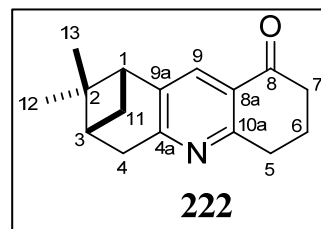
Смесь (+)-оксима пинокарвона **206** (330 мг, 2 ммоль), 3-морфолиноциклогексен-2-енона **215** (362 мг, 2 ммоль) и железа (III) хлорид шестиводный (270 мг, 1 ммоль) нагревали при перемешивании 20 мин при 120 °С. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном (40 мл) и вылили в концентрированный раствор аммиака. Продукты реакции экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединённый органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Элюент – 2-20% этилацетата в петролейном эфире.

$R_f = 0.35$  (петролейный эфир-этилацет 1:1). Выход: 187 мг (0.78 ммоль, 39%). Желтое вязкое масло с  $[\alpha]_{589}^{24} -22$  (с 0.29, EtOH).

ИК (KBr): 3051 ( $\nu_{\text{Ar-H}}$ ), 1686 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1652, 1597 и 1558  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=C}}$  и  $\nu_{\text{C=N}}$ ).

УФ (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ) = 217 (4.31), 243 (4.01), 299 нм (3.95).

ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$  1:1 v/v):  $\delta = 0.62$  (с., 3 H, H-12), 1.22 (д.,  $J = 9.8$  Гц, 1 H, *pro-R*-H-11), 1.39 (с., 3 H, H-13), 2.16 (м., 2 H, H-6), 2.35 (д.д.м.,  $J = 6.0, 5.8$  и 2.9 Гц, 1 H, H-3), 2.61 (м., 2 H, H-7), 2.68 (д.д.д.,  $J = 9.8, 5.8$  и 5.8 Гц, 1 H, *pro-S*-H-11), 2.81 (д.д.,  $J = 6.0$  и 5.8 Гц, 1 H, H-1), 3.06 (м., 2 H, H-5), 3.08 (д.,  $J = 2.9$  Гц, 2 H, H-4), 7.73 (с., 1 H, H-9).



ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$  1:1 v/v):  $\delta = 21.41$  (C-12), 22.14 ( $^2J_{\text{C-H}5} = ^2J_{\text{C-H}7} = 4.0$  Гц, C-6), 26.00 (C-13), 32.00 (C-11), 32.24 ( $^2J_{\text{C-H}6} = 4.0$  Гц,  $^3J_{\text{C-H}7} = 5.5$  Гц, C-5), 37.08 (C-4), 38.48 ( $^2J_{\text{C-H}6} = 4.0$  Гц,  $^3J_{\text{C-H}5} = 5.5$  Гц, C-7), 39.51 (C-2), 39.95 (C-3), 46.12 (C-1), 125.38 (C-8a), 130.86 ( $^1J_{\text{C-H}} = 162.9$  Гц,  $^3J_{\text{C-H}5} = 4.7$  Гц, C-9), 140.43 (C-9a), 160.88 (C-10a), 162.16 (C-4a), 197.41 (C-8).

Масс-спектр (EI, 70 eV):  $m/z$  (%) = 241 (16), 240 (12)  $[\text{M}]^+$ , 226 (49), 212 (26), 198 (90), 197 (42), 185 (10), 170 (100), 156 (10), 154 (12), 143 (16), 128 (14), 115 (12).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ):  $m/z$   $[\text{M-H}]^+$  вычислено для  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$ : 240.1383; найдено: 240.1381.

**(2*R*,4*R*,9*R*,11*R*)-3,3,10,10-тетраметил-1,2,3,4,6,7,9,10,11,12-декагидро-2,4,9,11-диметанодинбензо[*b,j*][1,10]фенантролин (223)**

Смесь (+)-оксима пинокравона (330 мг, 2 ммоль), 2-морфолиноциклогекс-2-енона (362 мг, 2 ммоль) и железа (III) хлорид шестиводный (300 мг, 1.1 ммоль) нагревали до 120 °С при перемешивании до затвердевания смеси (примерно 15 мин.). Смесь охладили до комнатной температуры, растворили в дихлорметане (40 мл), и вылили в заранее приготовленный раствор винной кислоты (3 г) в концентрированном водном аммиаке (40 мл). После выдерживания в течение часа при комнатной температуре органическая фаза была отделена, водный раствор экстрагирован дихлорметаном (2×30 мл). Объединённый органический экстракт осушен безводным сульфатом натрия, отфильтрован и упарен. Сырой продукт хроматографировали на силикагеле, элюент петролейный эфир – этилацетат 10:1→10:2.

$R_f = 0.28$  (петролейный эфир – этилацетат 1:1). Выход: 93 мг (0.25 ммоль, 25%). Желтое масло с  $[\alpha]_{589}^{29} -120$  ( $c$  0.30, EtOH),  $[\alpha]_{589}^{26} -194$  ( $c$  0.24, CHCl<sub>3</sub>) (лит. [41] для энантиомера:  $[\alpha]_{589}^{25} +153.6$  ( $c$  1.25, CHCl<sub>3</sub>)). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соответствуют литературным [41].

**(1*R*,3*R*)-2,2-диметил-1,2,3,4,7,8-гексагидро-1,3-метаноакридин-5(6*H*)-он (224)**

Смесь (+)-оксима пинокарвона **206** (330 мг, 2 ммоль), 2-морфолиноциклогексен-2-енона **216** (362 мг, 2 ммоль) и меди (II) хлорид двухводный (171 мг, 1 ммоль) нагрели до 120 °С при перемешивании 20 мин. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили дихлорметаном (40 мл) и вылили в насыщенный водный раствор аммиака (20 мл). Органическую фазу отделили, водный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×30 мл). Объединённый органический экстракт осушили безводным сульфатом натрия, отфильтровали и упарили. Сырой продукт очишали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле в элюентной системе петролейный эфир – этилацетат 10:1→10:2.5.

$R_f = 0.22$  (петролейный эфир-этилацетат 1:1). Выход: 48 мг (0.2 ммоль, 10%). Желтоватое масло с  $[\alpha]_{589}^{27} -35$  ( $c$  0.50, EtOH) (лит. [41] для энантиомера:  $[\alpha]_{589}^{25} +63.8$

(с 1.24,  $\text{CHCl}_3$ )). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  совпадают с литературными [41].

### 4.3 Превращения нопинан-аннелированных пиридинов

#### Этиловый эфир

#### (5R,7S)-2,6,6-триметил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанох инолин-3-карбоновой кислоты (225)

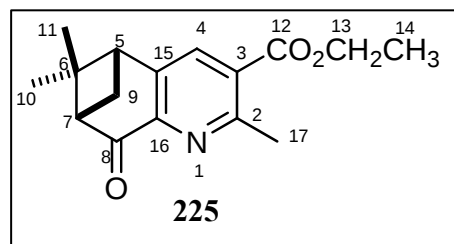
Смесь диоксида селена (1.03 г, 9.31 ммоль), 1,4-диоксана (55 мл), воды (0.33 г) нагревали при температуре 60 °С в течение 30 мин. при перемешивании. После чего к ней добавили пинопиридин **207** (2 г, 7.7 ммоль). Реакцию проводили при кипячении в течение 5 ч. После чего в реакционную смесь добавили диоксид селена (0.309 г, 2.78 ммоль) и смесь кипятили ещё 3 ч. На стенках колбы заметен характерный чёрный налёт элементарного селена. Реакционную смесь охладили, упарили и растворили в этилацетате (2×50 мл). Органическую фазу промыли 0.5 М водным раствором карбоната натрия (70 мл), насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), осушили безводным сульфатом натрия, упарили. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле, градиентное элюирование от 5% до 20% этилацетата в петролейном эфире, удалось выделить кетон **225**.

$R_f = 0.28$  (петролейный эфир – этилацетат 1:1). Выход 1,2 г (4.4 ммоль, 56 %). Белые кристаллы с кремовым оттенком с т.пл. 149-151 °С и  $[\alpha]_D^{23} -166$  (с 2.1,  $\text{CHCl}_3$ ).

ИК (KBr): 1724 ( $\nu_{\text{C=O(O)}}$ ), 1705 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1255 ( $\nu_{\text{C(O)-O}}$ ).

УФ (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 207 (4.32), 240 (3.93), 308 нм (3.72).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$  - $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.77 (с, 3H, H(10)), 1.40 (m,  $J = 7,2$  Гц, 3H, H(14)), 1.59 (с, 3H, H(11)), 2,1 (m, 1H, *pro-S*-H(9)), 2.87 (с, 3H, H(17)), 3.17 (m, 3H, *pro-R*-H(9), H(5), H(7)), 4.31 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H, H(13)), 7.99 (с, 1H, H(4)).



ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$  - $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 13.70 (C(14)), 22.10 (C(10)), 23.92 (C(17)), 26.10 (C(11)), 38.34 (C(9)), 46.16 (C(5)), 51.57 (C(6)), 57.47 (C(7)), 69.68 (C(13)), 127.0 (C(3)), 135.50 (C(4)), 142.3 (C(15)), 148.4 (C(2)), 158.0 (C(16)), 164.8 (C(12)), 197.2 (C(8)).

Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}(\%)$ ): 273 (4), 272 (8)  $[\text{M}]^+$ , 258 (12), 246 (19), 245 (100), 244

(76), 231 (12), 230 (72), 217 (37), 216 (41).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, осколочный ион  $M-H^+$ ):  $C_{16}H_{18}O_3N_1$ , расчетное значение  $m/z = 272.12866$  измеренное значение  $m/z = 272.12838$ .

### Этиловый эфир

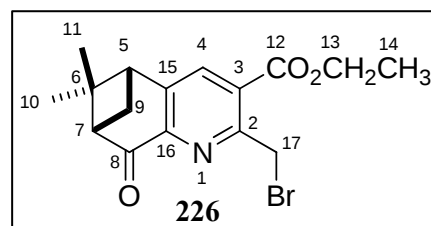
### (5R,7S)-2-(бромометил)-6,6-диметил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метано хинолин-3-карбоновой кислоты (226)

Смесь кетона **225** (867 мг, 3.17 ммоль), *N*-бромсукцинимид (678 мг, 3.8 ммоль), 2,2-азо-бис(изобутиронитрила) (52 мг, 0.32 ммоль) и четырёххлористого углерода (70 мл) нагревали до температуры 70 °С при перемешивании в течение 15 ч. Затем в реакционную смесь добавляли *N*-бромсукцинимид (678 мг, 3.8 ммоль). Реакционную смесь нагревали (65 °С) при перемешивании в течение 10 ч (Конверсию контролировали при помощи ЯМР  $^1H$ : из реакционной смеси брали аликвоту (300 мкл), промывали 0.5 М водным карбонатом натрия (200 мкл), упаривали и анализировали). Систему охладили, реакционную смесь упаривали и растворяли в 120 мл этилацетата. Этот раствор промыли 120 мл 0.5 М водного карбоната натрия. Затем из водной фракции экстрагировали целевой продукт этилацетатом 2×40 мл. Объединённую органическую фазу промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, осушили безводным сульфатом натрия, упарили. Чистота полученного бромкетона достаточна для проведения дальнейших экспериментов.

$R_f = 0.28$  (петролейный эфир – этилацетат 1:1). Выход 0.95 г (2.7 ммоль, 86 %).

ИК (KBr): 1711 ( $\nu_{C=O}$ ).

ЯМР  $^1H$  ( $CCl_4 - CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.75 (*c*, 3H, H(10)), 1.42 (*m*,  $J = 7.2$  Гц, 3H, H(14)), 1.58 (*c*, 3H, H(11)), 2.1 (*d*,  $J = 8.8$  Гц, 1H, *pro-S*-H(9)), 3.08 (*m*, 3H, H(5), H(7), *pro-R*-H(9)), 4.41 ( $\kappa$   $J = 7.2$  Гц, H(13)), 5.04 (AB система  $J_{AB} = 9$  Гц, 2H), 8.05 (*c*, 1H, H(4)).



ЯМР  $^{13}C$  ( $CCl_4 - CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.18 (C(14)), 22.73 (C(10)), 26.68 (C(11)), 31.96 (C(17)), 38.53 (C(9)), 46.97 (C(5)), 52.07 (C(6)), 57.96 (C(7)), 61.94 (C(13)), 127.90 (C(3)), 136.92 (C(4)), 145.00 (C(15)), 149.18 (C(2)), 156.90 (C(16)), 164.50 (C(12)), 197.00 (C(8)).

Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}(\%)$ ): 352 (5), 350 (5)  $[M]^+$ , 325 (12), 323 (12), 272 (35), 245

(25), 244 (100), 216 (21), 202 (10), 157 (11).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ, осколочный ион  $M-H^+$ ):  $C_{16}H_{17}Br_1O_3N_1$ , расчетное значение  $m/z = 350.0392$ , измеренное значение  $m/z = 350.0377$ .

**Этиловый эфир (5R,7R,8R)-8-[(диметиламино)метил]-2,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-карбоновой кислоты (227)**

Пинопиридин **207** (526 мг, 2 ммоль) растворили в смеси метанола (2 мл), 1 мл ледяной уксусной кислоты (1 мл), ~30 % водного формальдегида (1 мл), ~30 % водного раствора диметиламина (1 мл). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при температуре 90 °С в закрытой ампуле в течение 6 ч при перемешивании. Затем реакционную смесь разбавили водой до 100 мл и довели концентрированным водным раствором аммиака до  $pH > 9$ , затем экстрагировали 3×70 мл этилацетата. Органическую фазу промыли 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, осушили сульфатом натрия, упарили. Для выделения продукта использовали колоночную хроматографию с градиентным элюированием. Элюент: 4 % этилацетат в петролейном эфире – 1 % метанол в этилацетате. Малополярная фракция представляет собой **228**, полярная – является целевым **227**.

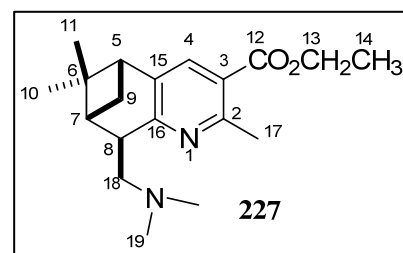
$R_f = 0.23$  (этилацетат). Выход 240 мг (0.76 ммоль, 37%). Желтоватое очень вязкое масло с  $[\alpha]_{589}^{20} +49,3$  ( $c$  1.46,  $iPrOH$ ).

ИК (KBr): 1725 ( $\nu_{C=O}$ ), 1247 ( $\nu_{C(O)-O}$ ).

УФ (EtOH):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ): 204 (4.29), 233 (3.82), 286 (3.70).

ЯМР  $^1H$  ( $CCl_4$  -  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.65 ( $c$ , 3H, H(10)), 1.21 ( $\delta$ ,  $J = 9.5$  Гц, 1H, *pro-R*-H(9)), 1.37 ( $m$ ,  $J = 7.2$  Гц, 3H, H(14)), 1.42 ( $c$ , 3H, H(11)), 2.52 ( $m$ , 1H, H(7)), 2.54 ( $m$ , 1H, H(18 $\alpha$ )) 2.57 ( $m$ , 1H, *pro-S*-H(9)), 2.74 ( $c$ , 3H, H(17)), 2.75 ( $m$ , 1H, H(5)), 2.95 ( $\delta$ ,  $J = 12$  Гц, 1H, H(18 $\beta$ )), 2.34 ( $c$ , 6H, H(19)), 3.16 ( $\delta m$ ,  $J = 11$  Гц, 1H, H(8)), 4.31 ( $\kappa$ ,  $J = 7.2$  Гц, 2H, H(13)), 7.64 ( $c$ , 1H, H(4)).

ЯМР  $^{13}C$  ( $CCl_4$  -  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.38 (C(14)), 21.03 (C(10)), 24.60 (C(17)), 26.30 (C(11)), 28.59 (C(9)), 40.98 (C(6)), 42.50 (C(7)), 42.60 (C(8)), 45.70 (C(19)), 46.26 (C(5)), 60.64 (C(13)), 61.13 (C(18)), 122.2 (C(3)), 134.48 (C(4)), 139.10 (C(15)), 157.80



(C(2)), 161.20 (C(16)), 166.60 (C(12)).

Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}(\%)$ ): 316.3 (1)  $[M]^+$ , 258.2 (1), 216.1 (1), 188.1 (1), 58.0 (100).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ):  $C_{19}H_{28}O_2N_2$ , расчетное значение  $m/z$  = 316.2145, измеренное значение  $m/z$  = 316.2143.

**Этиловый эфир (5R,7R,8R)-2,6,6-триметил-8-(морфолин-4-илметил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-карбоновой кислоты (229)**

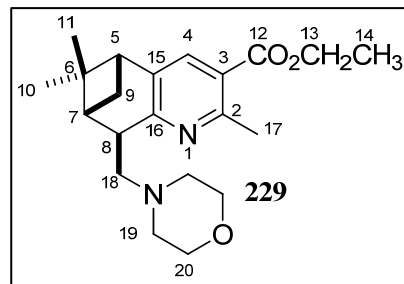
Пинопиридин **131** (263 мг, 1.02 ммоль) растворили в смеси метанола (2.7 мл), ледяной уксусной кислоты (1 мл), ~30 % водного формальдегида (1 мл), затем добавили морфолин (635.1 мг, 7.3 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи (90 °C) в закрытой ампуле в течение 6 ч при перемешивании. Затем реакционную смесь разбавили водой до 70 мл и довели концентрированным водным раствором аммиака до pH > 9, затем экстрагировали 3×50 мл этилацетата. Органическую фазу промыли 10 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, осушили сульфатом натрия, упарили. Для выделения продукта использовали колоночную хроматографию с градиентным элюированием. Элюент: 4 % этилацетат в петролейном эфире – 1 % метанол в этилацетате. Малополярная фракция представляет собой олефин **228**, полярная – является целевым веществом **229**.

$R_f$  = 0.23 (этилацетат). Выход 40 мг (0.11 ммоль, 10%). Желтоватое масло.

ИК-спектр (KBr): 1720 ( $\nu_{C=O}$ ), 1258 ( $\nu_{C(O)-O}$ ).

УФ (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  (log  $\epsilon$ ): 292 (3.73).

ЯМР  $^1H$  ( $CCl_4$  -  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.60 ( $c$ , 3H, H(10)), 1.22 ( $\delta$ ,  $J$  = 9.8 Гц, 1H, *pro-R*-H(9)), 1.37 ( $m$ ,  $J$  = 7.2 Гц, 3H, H(14)), 1.42 ( $c$ , 3H, H(11)), 2.52 ( $m$ , 1H, H(7)), 2.54 ( $m$ , 1H, H(18 $\alpha$ )) 2.57 ( $m$ , 1H, *pro-S*-H(9)), 2.74 ( $c$ , 3H, H(17)), 2.75 ( $m$ , 1H, H(5)), 3.03 ( $\delta\delta$   $J$  = 12.6 Гц,  $J$  = 3.7 Гц, 1H, H(18 $\beta$ )), 2.4-2.6 ( $m$ , 4H, H(19)), 3.19 ( $\delta m$   $J$  = 11 Гц, 1H, H(8)), 3.7 ( $m$ , 4H, H(20)), 4.31 ( $\kappa$ ,  $J$  = 7.2 Гц, 2H, H(13)), 7.64 ( $c$ , 1H, H(4)).



ЯМР  $^{13}C$  ( $CCl_4$  -  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.36 (C(14)), 21.00 (C(10)), 24.67 (C(17)), 26.30

(C(11)), 28.58 (C(9)), 40.91 (C(6)), 41.59 (C(7)), 42.43 (C(8)), 46.11 (C(5)), 60.43 (C(13)), 60.68 (C(18)), 66.83 (C(20)), 67.15 (C(19)), 122.00 (C(3)), 134.46 (C(4)), 139.10 (C(15)), 157.00 (C(2)), 161.30 (C(16)), 166.60 (C(12)).

Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}(\%)$ ): 358.2 (1), 340.2 (2), 272.2 (4), 271.2 (5), 270.2 (7), 259.2 (5), 258.2 (12), 256.2 (5), 228.1 (8), 216.1 (7), 188.1 (4), 169.1 (3), 144.1 (3), 114.1 (4), 101.1 (6), 100.1 (100), 70 (3).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$ , расчетное значение  $m/z = 358.2251$ , измеренное значение  $m/z = 358.2246$ .

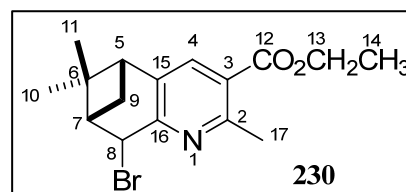
### Этиловый эфир (5R,7S,8S)-8-бromo-2,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-карбоновой кислоты (230)

Смесь пинопиридина **207** (259 мг, 1 ммоль), *N*-бромсукцинимид (213.6 мг, 1.2 ммоль) и 2,2-азо-бис(изобутиронитрила) (16.4 мг, 0.1 ммоль) растворили в четырёххлористом углероде (50 мл) и нагревали при температуре 65 °C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь упарили, добавили 30 мл 0.5М водного раствора карбоната натрия и экстрагировали 3×20 мл этилацетатом. Органическую фазу осушали безводным сульфатом натрия и упаривали. Очистку проводили методом колоночной хроматографии, элюент 3-4 % этилацетат в петролейном эфире.

$R_f = 0.33$  (петролейный эфир – этилацетат 1:1). Выход 0.28 г (0.83 ммоль, 83 %). Желтоватое масло.

ИК-спектр (KBr): 1719 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1259 ( $\nu_{\text{C(O)-O}}$ ).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4$  -  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.61 (с, 3H, H(10)), 1.75 (d,  $J = 9.6$  Гц, 1H, *pro-S*-H(9)), 1.45 (с, 3H, H(11)), 1.37 (m,  $J = 7.2$  Гц, 3H, H(14)), 2.7-2.8 (m, 1H, H(7)), 2.7 (m, 1H, *pro-R*-H(9)), 2.79 (с, 3H, H(17)), 2.7-2.8 (m, 1H, H(5)), 5.45 (d,  $J = 3.2$  Гц, 1H, H(8)), 4.34 (к,  $J = 7.2$  Гц, 2H, H(13)), 7.71 (с, 1H, H(4)).



ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4$  -  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.38 (C(14)), 21.03 (C(10)), 24.60 (C(17)), 26.30 (C(11)), 28.59 (C(9)), 40.98 (C(6)), 42.50 (C(7)), 42.60 (C(8)), 45.70 (C(19)), 46.26 (C(5)), 60.64 (C(13)), 61.13 (C(18)), 122.20 (C(3)), 135.31 (C(4)), 139.1 (C(15)), 157.80 (C(2)), 161.20 (C(16)), 166.60 (C(12)).



Масс-спектр высокого разрешения (ЭИ):  $C_{16}H_{21}BrNO_2$   $[M+H]^+$ , расчетное значение  $m/z = 338.075$ , измеренное значение  $m/z = 338.074$

### Этиловый эфир 2-метил-5-(проп-1-ен-2-ил)пиридо[2,3-а]феназин-3-карбоновой кислоты (233)

Кетон **225** (300 мг, 1.1 ммоль), *o*-фенилендиамин (237.9 мг, 2.2 ммоль) растворили в 50 мл бензола и добавили эфират трифторида бора (21 мг, 0.15 ммоль). Смесь кипятили в течение 6 часов. После чего к ней добавили 40 мл концентрированного водного раствора аммиака и экстрагировали этилацетатом 3×40 мл. Органическую фазу осушали сульфатом натрия и упаривали. Продукт перколировали на силикагеле (элюент 2 – 4 % этилацетат в петролейном эфире) и дважды перекристаллизовывали из метанола. При перекристаллизации из метанола вначале образуются оранжевые кристаллы, в которых на каждую молекулу продукта приходится молекула метанола, при стоянии на воздухе превращаются в желтые кристаллы, не являющиеся сольватом.

$R_f = 0.25$  (петролейный эфир – этилацетат 1:1). Выход: 117 мг (0.33 ммоль, 30%). Жёлтые кристаллы с т.пл. 183-185 °С.

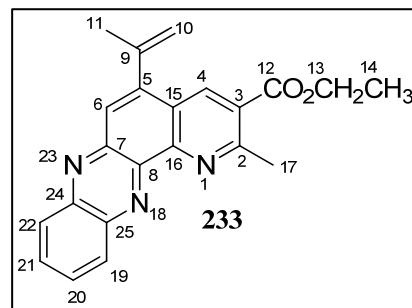
ИК (KBr): 1721 ( $\nu_{C=O(O)}$ ), 1239 ( $\nu_{C(O)-O}$ ).

УФ (EtOH):  $\lambda_{max}$  ( $\log \epsilon$ ) = 192 (4.39), 200 (4.65), 229 (4.53), 270 (4.56), 308 (4.71).

ЯМР  $^1H$  ( $CCl_4$  -  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 1.46 (*m*,  $J = 7.5$  Гц, 3H, H(14)), 2.31 (*c*, 3H, H(11)), 3.20 (*c*, 3H, H(17)), 4.47 ( $\kappa$ ,  $J = 7.5$  Гц, 2H, H(13)), 5.27 (*c*, 1H, H(10 $\alpha$ )), 5.59 (*m*,  $J = 1.5$  Гц, 1H, H(10 $\beta$ )), 7.87 ( $\partial\partial$ ,  $J = 2.0, 3.0$  Гц, 1H, H(20)), 7.88 ( $\partial\partial$ ,  $J = 2.0, 3.0$  Гц, 1H, H(21)), 7.90 (*c*, 1H, H(6)), 8.23-8.25 (*m*, 1H, H(19)), 8.56-8.58 (*m*, 1H, H(22)), 8.90 (*c*, 1H, H(4)).

ЯМР  $^{13}C$  ( $CCl_4$  -  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.35 (C(14)), 24.60 (C(11)), 25.93 (C(17)), 60.48 (C(13)), 118.44 (C(10)), 125.34 (C(3)), 125.87 (C(6)), 126.06 (C(15)), 129.19 (C(19)), 130.07 (C(20)), 131.08 (C(22)), 131.18 (C(21)), 137.33 (C(4)), 140.87 (C(25)), 141.90 (C(7)), 142.69 (C(24)), 143.80 (C(16)), 144.71 (C(9)), 145.04 (C(8)), 147.56 (C(5)), 159.50 (C(2)), 166.13 (C(12)).

Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{omn}(\%)$ ): 357.2 (29)  $[M]^+$ , 284.2 (76), 149.0 (28), 97.1 (41), 83.1



(54), 71.1 (60), 69.1 (82), 57.0 (100), 55.0 (74).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ):  $C_{22}H_{19}O_2N_3$ , расчетное значение  $m/z = 357.1472$ , измеренное значение  $m/z = 357.1471$ .

**Этиловый эфир (5R, 7S, 8R)-8-[(2-метоксифенил)амино]-2,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-карбоновой кислоты (239)**

Кетон **225** (300 мг, 1.1 ммоль), *o*-анизидин **237** (246 мг, 2 ммоль) растворили в 50 мл бензола и добавили эфират трифторида бора (14 мг, 0.1 ммоль). Смесь кипятили при перемешивании в течение 12 часов. После чего бензол упарили, остаток растворили в метаноле, добавили борогидрид натрия (38 мг, 1 ммоль) и оставили на ночь. Затем упарили метанол, добавили 40 мл концентрированного водного раствора аммиака и экстрагировали этилацетатом 3×40 мл. Органическую фазу осушали сульфатом натрия и упаривали. Очистку осуществляли при помощи колоночной хроматографии, градиентное элюирование 7-20% этилацетат – петролейный эфир. Перекристаллизовывали из метанола.

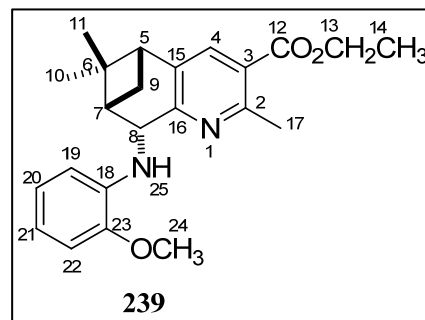
$R_f = 0.28$  (петролейный эфир – этилацетат 1:1). Выход: 263 мг (0.69 ммоль, 63%). Светло-желтые кристаллы с т.пл. 124 °С и  $[\alpha]_{589}^{19} -5$  (с 0.85,  $CHCl_3$ ).

ИК (KBr): 3417 ( $\nu_{N-H}$ ), 1724 ( $\nu_{C=O(O)}$ ), 1243 ( $\nu_{C(O)-O}$ ).

УФ (EtOH):  $\lambda_{max}$  (log  $\epsilon$ ) = 207 (4.60), 245 (4.12), 286 (3.87).

ЯМР  $^1H$  ( $CCl_4$  -  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.78 (с, 1H, H(10)), 1.40 (m,  $J = 8$  Гц, 3H, H(14)), 1.42 (с, 3H, H(11)), 1.50 (m, 1H, *pro-S*-H(9)), 2.80 (с, 3H, H(17)), 2.76 – 2.82 (m, 3H, H(5), H(7), *pro-R*-H(9)), 3.83 (с, 3H, H(24)), 4.36 (к, 2H, H(13)), 4.71 (с, 1H, H(8)), 4.95 (yш с, 1H, H(25)), 6.64 (mд,  $J = 8.0, 2.0$  Гц, 1H, H(21)), 6.75 (д,  $J = 8$  Гц, 2H, H(22), H(19)), 6.83 (mд,  $J = 8.0, 2.0$  Гц, 1H, H(20)), 7.74 (с, 1H, H(4)).

ЯМР  $^{13}C$  ( $CCl_4$  -  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.24 (C(14)), 22.78 (C(10)), 24.46 (C(17)), 26.57 (C(11)), 33.46 (C(9)), 39.87 (C(6)), 44.16 (C(7)), 46.46 (C(5)), 55.38 (C(24)), 60.02 (C(8)), 60.67 (C(13)), 109.71 (C(22)), 109.94 (C(19)), 116.49 (C(21)), 121.13 (C(20)), 123.23 (C(3)), 134.61 (C(4)), 138.09 (C(18)), 138.19 (C(15)), 147.05 (C(23)), 157.79 (C(2)),



159.61 (C(16)), 166.33 (C(12)).

Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}(\%)$ ): 380.3 (87)  $[M]^+$ , 311.2 (100), 283.2 (33), 258.2 (43), 123.1 (88).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ):  $C_{23}H_{28}O_3N_2$ , расчетное значение  $m/z$  = 380.2094, измеренное значение  $m/z$  = 380.2093.

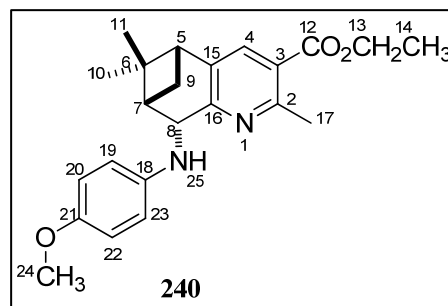
**Этиловый эфир (5R, 7S, 8R)-8-[(4-метоксифенил)амино]-2,6,6-триметил-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-карбоновой кислоты (240)**

Кетон **225** (300 мг, 1.1 ммоль), *n*-анизидин **238** (246 мг, 2 ммоль) растворили в 50 мл бензола и добавили эфират трифторида бора (14 мг, 0.1 ммоль). Смесь кипятили в течение 12 часов. После чего бензол упарили, остаток растворили в метаноле, добавили борогидрид натрия (38 мг, 1 ммоль) и оставили на ночь. Затем упарили метанол, добавили 40 мл концентрированного водного раствора аммиака и экстрагировали этилацетатом 3×40 мл. Органическую фазу осушали сульфатом натрия и упаривали. Очистку осуществляли при помощи колоночной хроматографии, градиентное элюирование 7-20 % этилацетат – петролейный эфир.

$R_f$  = 0.28 (петролейный эфир – этилацетат 1:1). Выход: 272 мг (0.71 ммоль, 65%). Светло-желтое масло с  $[\alpha]_D^{23}$   $-1.9$  ( $c$  0.323,  $CHCl_3$ ).

ИК (KBr): 3370 ( $\nu_{N-H}$ ), 1721 ( $\nu_{C=O}$ ), 1242 ( $\nu_{C(O)-O}$ ).

УФ (EtOH):  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 203 (4.35), 242 (3.95), 285 (3.57).



ЯМР  $^1H$  ( $CCl_4$  -  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.72 ( $s$ , 1H, H(10)), 1.40 ( $m$ ,  $J$  = 8 Гц, 3H, H(14)), 1.42 ( $s$ , 3H, H(11)), 1.48 ( $m$ , 1H, *pro-S*-H(9)), 2.79 ( $s$ , 3H, H(17)), 2.73 – 2.81 ( $m$ , 3H, H(5), H(7), *pro-R*-H(9)), 3.74 ( $s$ , 3H, H(24)), 4.36 ( $\kappa$ , 2H, H(13)), 4.59 ( $\delta$ ,  $J$  = 2 Гц, 1H, H(8)), 6.71 ( $\delta$ ,  $J$  = 8 Гц, 2H, H(19), H(23)), 6.76 ( $\delta m$ ,  $J$  = 8.0, 3.0 Гц 2H, H(22), H(20)), 7.74 ( $s$ , 1H, H(4)).

ЯМР  $^{13}C$  ( $CCl_4$  -  $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.37 (C(14)), 22.90 (C(10)), 24.59 (C(17)), 26.73 (C(11)), 33.40 (C(9)), 40.07 (C(6)), 44.04 (C(7)), 46.57 (C(5)), 55.65 (C(24)), 60.86

(C(13)), 61.48 (C(8)), 114.80 (C(19), C(23)), 155.30 (C(20), C(22)), 123.36 (C(3)), 134.88 (C(4)), 138.18 (C(15)), 142,3 (C(18)), 152.7 (C(21)), 157.82 (C(2)), 159.65 (C(16)), 166.37 (C(12)).

Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}(\%)$ ) 380 (100)  $[M]^+$ , 312 (21), 311 (82), 283 (34), 258 (22), 188 (23), 164 (18), 123 (75).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭУ):  $C_{23}H_{28}O_3N_2$  расчётное значение  $m/z$  = 380.2094, измеренное значение  $m/z$  = 380.2093.

### Этиловый эфир

### **(5R,7S)-6,6-диметил-2-(морфолин-4-илметил)-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-карбоновой кислоты (245)**

Смесь бромкетона **226** (175 мг, 0.5 ммоль), морфолина **243** (43.5 мг, 0.5 ммоль), карбоната натрия (53 мг, 0.5 ммоль) и диметилформамида (5 мл) помещали в ампулу и нагревали в микроволновой печи до температуры 60 °C в течение 90 мин при перемешивании. Затем реакционную смесь разбавляли водным раствором аммиака до 75 мл и экстрагировали этилацетатом 4×30 мл. Объединённый органический слой промыли 15 мл воды, 20 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, осушили безводным сульфатом натрия и упарили. Для очистки продукта использовали колоночную хроматографию с градиентным элюированием 14 % – 25 % этилацетат в петролейном эфире.

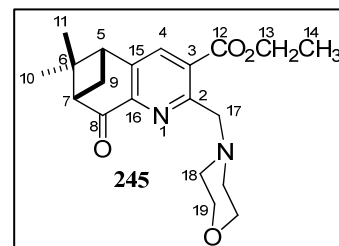
$R_f$  = 0.28 (этилацетат). Выход: 70 мг (0.20 ммоль, 39%). Светло-жёлтое масло.

ИК (KBr): 1727 ( $\nu_{C=O(O)}$ ), 1714 ( $\nu_{C=O}$ ), 1265 ( $\nu_{C(O)-O}$ ).

ИК ( $CCl_4$ ): 1734 ( $\nu_{C=O(O)}$ ), 1721 ( $\nu_{C=O}$ ), 1262 ( $\nu_{C(O)-O}$ ).

УФ:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 203 (4.66), 301 (3.75)

ЯМР  $^1H$  ( $CCl_4$ - $CDCl_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.76 (*c*, 3H, H(10)), 1.39 (*m*,  $J$  = 7.2 Гц, 3H, H(14)), 1.58 (*c*, 3H, H(11)), 2.1 (*d*,  $J$  = 9 Гц, 1H, *pro-S*-H(9)), 2.4 (*yшup. c.*, 4H, H(18)), 3.05 (*m*, 3H, H(5), H(7), *pro-R*-H(9)), 3.55 (*yшup. c.*, 4H, H(19)), 3.9 (*m*, 2H, H(17)), 4.35 (*к*,  $J$  = 7.2 Гц, H(13), 7.69 (*c*, 1H, H(4)).

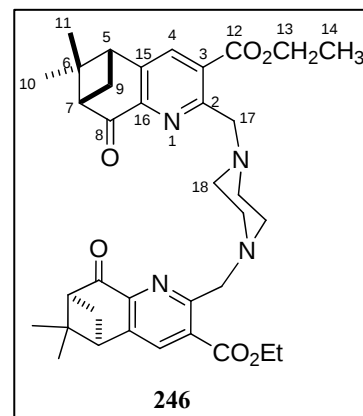


ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4\text{-CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.11 (C(14)), 22.10 (C(10)), 26.59 (C(11)), 38.98 (C(9)), 46.86 (C(5)), 52.35 (C(6)), 53.18 (C(18)), 57.97 (C(7)), 61.37 (C(13)), 62.65 (C(17)), 66.71 (C(19)), 131.10 (C(3)), 144.50 (C(15)), 147.70 (C(2)), 157.60 (C(16)), 168.02 (C(12)), 198.06 (C(8)).

**Диэтиловый эфир (5R,7S,5'R,7'S)-2,2`-(пиперазин-1,4-диилметандиил)-бис(6,6-диметил-8-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-5,7-метанохинолин-3-карбоновой кислоты) (246)**

Бромкетон **133** (212 мг, 0.6 ммоль), пиперазин **244** (26 мг, 0.3 ммоль) растворили в ацетонитриле (35 мл) и выдержали при комнатной температуре в течение 36 ч. Затем реакционную смесь упарили, растворили в хлороформе и промыли водным раствором аммиака. Водно-аммиачную фазу повторно экстрагировали хлороформом. Объединённый органический экстракт осушили безводным сульфатом натрия и упарили. Для очистки использовали колоночную хроматографию с градиентным элюированием, элюент – от 10%-го этилацетата в петролейном эфире до этилацетата.

$R_f = 0.25$  (этилацетат). Выход: 72 мг (0.12 ммоль, 38%). Белые кристаллы с т. пл. 258-261 °С (бензол – этанол 10:1) и  $[\alpha]_{589}^{19} -94$  ( $c$  0.022,  $\text{CHCl}_3$ ).



ИК (KBr): 1728 ( $\nu_{\text{C=O(O)}}$ ), 1713 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ).

УФ:  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\log \epsilon$ ) = 203 (4.63), 300 (3.85).

ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CCl}_4 - \text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 0.75 ( $s$ , 3H, H(10)), 1.38 ( $m$ ,  $J = 7.2$  Гц, 3H, H(14)), 1.57 ( $s$ , 3H, H(11)), 2.10 ( $d$ ,  $J = 9$  Гц, 1H, *pro-S*-H(9)), 2.30 (*ушир. с.*, 4H, H(18)), 3.05 ( $m$ , 3H, H(5), H(7), *pro-R*-H(9)), 3.88 (AB система  $J_{\text{AB}} = 13$  Гц, 2H, H(17)), 4.32 ( $\kappa$ ,  $J = 7.2$  Гц, H(13), 7.64 ( $s$ , 1H, H(4)).

ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4 - \text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 14.28 (C(14)), 22.72 (C(10)), 26.70 (C(11)), 38.13 (C(9)), 47.00 (C(5)), 52.53 (C(6)), 53.89 (C(18)), 58.08 (C(7)), 61.49 (C(13)), 62.43 (C(17)), 131.50 (C(3)), 144.50 (C(15)), 147.41 (C(2)), 158.11 (C(16)), 167.20 (C(12)),

198.40 (C(8)).

Найдено: С, 68.5; Н, 6.8; N, 9.0. Вычислено для  $C_{36}H_{44}N_4O_6$ : С, 68.77; Н, 7.05; N, 8.91.

Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{отн}(\%)$ ) 342.2 (2), 341.2 (2), 287.1 (4), 273.1 (3), 260.1 (2), 259.1 (8), 258.1 (3), 245.1 (3), 244.1 (4), 243.1 (5), 242.1 (19), 228.1 (21), 216 (11), 215.1 (32), 214.1 (45), 202.1 (10), 201.1 (15), 200.1 (100), 188.1 (10), 187.1 (19), 186.1 (11), 174.1 (17), 156.1 (11), 115.1 (10), 84.9 (25), 82.9 (40).

Масс-спектр высокого разрешения (ЭИ):  $C_{36}H_{45}O_6N_4$   $[M+H]^+$ , расчетное значение  $m/z = 629.3339$ , измеренное значение  $m/z = 629.331$ .

## 5. Выводы

1. Изучена конденсация оксима пинокарвона с различными енаминами в условиях катализа солями переходных металлов и разработан новый метод синтеза нопинан-аннелированных пиридинов. Исследована региоселективность реакции и установлено, что в ходе конденсации  $\alpha$ -атом енаминового фрагмента становится  $\alpha$ -атомом пиридинового ядра. Показано, что к наилучшим результатам приводит использование в качестве катализатора шестиводного хлорида железа (III).
2. Разработано два метода модификации пиридинового ядра для получения хиральных полигетероатомных производных: (1) по реакции Манниха пинопиридина с подходящим амином и (2) путём окисления пинопиридина по «бензильному» положению с последующим восстановительным аминированием кетона или бромированием по второму «бензильному» положению с последующим замещением брома при действии гетероатом-центрированного нуклеофила (морфолина или пиперидина).
3. Показано, что в условиях реакции Манниха с вторичными аминами – диэтиламином и морфолином – пинопиридиновое ядро реагирует регио- и стереоселективно, давая продукты аминометилирования по метиленовой группе в «бензильном» положении.
4. Установлено, что  $\alpha$ -кетопроизводное пинопиридина ведёт себя по-разному при конденсации с ароматическими аминами и последующем восстановлении: в случае *o*- и *n*-анизидинов стереоселективно образуются вторичные амины, в то время как реакция с *o*-фенилендиамином приводит к продукту пиридофеназинового типа в результате перегруппировки и аутоокисления.

## 6. Литература

- 1 Kwong, H.-L., Yeung, H.-L., Yeung, C.-T., Lee, W.-S., Lee, C.-S., Wong, W.-L. Chiral pyridine-containing ligands in asymmetric catalysis // *Coord. Chem. Rev.* – 2007. – V. 251. – N 17. – P. 2188-2222.
- 2 Chelucci, G., Thummel, R. Chiral 2,2'-Bipyridines, 1,10-Phenanthrolines, and 2,2':6',2''-Terpyridines: Syntheses and Applications in Asymmetric Homogeneous Catalysis // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – P. 3129-3170.
- 3 Chelucci, G. Metal-complexes of optically active amino- and imino-based pyridine ligands in asymmetric catalysis // *Coord. Chem. Rev.* – 2013. – V. 257. – N 11. – P. 1887-1932.
- 4 Glover, J., Plieger, P., Rowlands, G. NC-Palladacycle Derived from [2.2] Paracyclophane // *Australian Journal of Chemistry.* – 2014. – V. 67. – N 3. – P. 374-380.
- 5 Dang, Y., Qu, S., Wang, Z.-H., Wang, X. A Computational Mechanistic Study of an Unprecedented Heck-Type Relay Reaction: Insight into the Origins of Regio- and Enantioselectivities // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – N 3. – P. 986-988.
- 6 Reyes-Rangel, G., Bandala, Y., Garcia-Flores, F., Juaristi, E. Asymmetric Allylation of  $\alpha$ -Ketoester-Derived N-Benzoylhydrazones Promoted by Chiral Sulfoxides/N-Oxides Lewis Bases: Highly Enantioselective Synthesis of Quaternary  $\alpha$ -Substituted  $\alpha$ -Allyl- $\alpha$ -Amino Acids // *Chirality.* – 2013. – V. 25. – N 9. – P. 529-540.
- 7 Wurz, R. Chiral dialkylaminopyridine catalysts in Asymmetric Synthesis // *Chem. Rev.* – 2007. – V. 107. – P. 5570-5595.
- 8 Peng, Z., Takenaka, N. Applications of Helical-Chiral Pyridines as Organocatalysts in Asymmetric Synthesis // *Chemical record.* – 2013. – V. 13. – N 1. – P. 28-42.



- 9 Singh, P., Singh, V. Enantioselective reactions catalyzed by chiral pyridine 2,6-bis(5',5'-diphenyloxazoline)-metal complexes // *Pure and Applied Chemistry*. – 2010. – V. 82. – N 9. – P. 1845-1853.
- 10 Arena, C., Arico, G. Chiral heterobidentate pyridine ligands for asymmetric catalysis // *Current Organic Chemistry*. – 2010. – V. 14. – N 6. – P. 546-580.
- 11 Chen, J., Takenaka, N. Helical Chiral Pyridine N-Oxides: A New Family of Asymmetric Catalysts // *Chemistry – A European Journal*. – 2009. – V. 15. – N 30. – P. 7268-7276.
- 12 Kocovsky, P., Malkov, A. Asymmetric synthesis: from transition metals to organocatalysis // *Pure and Applied Chemistry*. – 2008. – V. 80. – N 5. – P. 953-966.
- 13 Chen, L., Wang, C., Lin, M. Design and Synthesis of Camphor-derived Chiral [1,2,4] Triazolo[4,3-a]tetrahydroquinoline N-Heterocyclic Carbene Precursors by Pd-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Hydrazides with a Pyridyl Triflate Derivative // *Asian Journal of Organic Chemistry*. – 2013. – V. 2. – N 4. – P. 294-998.
- 14 Chelucci, G., Baldino, S., Pinna, G., Benaglia, M., Buffa, L., Guizetti, S. Chiral pyridine N-oxides derived from monoterpenes as organocatalyst for streoselective reactions with allyltrichlorosilane // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64. – P. 7574-7582.
- 15 Soccolini, F., Chelucci, G., Botteghi, C. Synthesis of Optically Active 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines // *J. Heterocyclic. Chem.* – 1984. – V. 21. – N 4. – P. 1001-1004.
- 16 Sugita, T., Koyama, J., Tagahara, K., Suzuta, Y. Synthesis of terpenoidal alkaloid, fabianine // *Heterocycles*. – 1986. – V. 24. – N 1. – P. 29-30.
- 17 von Zelewsky, A., Mamula, O. Supramolecular coordination compounds with chiral pyridine and polypyridine ligands derived from terpenes // *Coord. Chem. Rev.* – 2003. – V. 242. – P. 87-95.

- 18 Knof, U., von Zelewsky, A. Predetermined Chirality at Metal Centers // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1999. – V. 38. – P. 303-322.
- 19 von Zelewsky, A. Stereoselective synthesis of coordination compounds // *Coord. Chem. Rev.* – 1999. – V. 190-192. – P. 811-825.
- 20 Yeung, C.-T., Lee, W.-S., Tsang, C.-S., Yiu, S.-M., Wong, W.-T., Wong, W.-Y., Kwong, H.-L. Chiral  $C_1$ -symmetric 2,2':6',2''-terpyridine ligands: Synthesis, characterization, complexation with copper(II), rhodium(III) and ruthenium(II) ions and use of the complexes in catalytic cyclopropanation of styrene // *Polyhedron.* – 2010. – V.29. - N 5. – P. 1497-1507.
- 21 Yeung, H.-L., Sham, K.-C., Tsang, C.-S., Lau, T.-C., Kwong, H.-L. A chiral iron-sexipyridine complex as a catalyst for alkene epoxidation // *Chem. Comm.* – 2008. – N 32. – P. 3801-3803.
- 22 Chelucci, G., Murineddu, G., Pinna, G., Chiral pyridine N-oxides: useful ligands for asymmetric catalysis // *Tetrahedron : Asymmetry.* – 2004. – V. 15.– P. 1373–1389.
- 23 Malkov, A., Bell, M., Castelluzzo, F., Kočovský, P. METHOX: A New Pyridine N-Oxide Organocatalyst for the Asymmetric Allylation of Aldehydes with Allyltrichlorosilanes // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – N 15. – P. 3219-3222.
- 24 Collomb, P., von Zelewsky, A. Synthesis of New Chiral Catalysts, Substituted 2-Phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-6,6-dimethyl-5,7-methano-quinolines, for the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1995. – V. 6. – N 12. – P. 2903-2904.
- 25 Mihelich, E., Eickhoff, D. A one-pot conversion of olefins to alpha, beta-unsaturated carbonyl compounds. An easy synthesis of 2-cyclopentenone and related compounds // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – N 22. – P. 4135-4137.
- 26 Birch, A.J., Raventy, W.D., Stefenton, G.R. Chirality transpher in the coordination of iron // *Organometallics.* – 1984. – V. 3. – P. 1075-1079.

- 27 Kröhnke F. The Specific Synthesis of Pyridines and Oligopyridines // *Synthesis*. – 1976. - N 1. – P. 1-24.
- 28 Reimann, E., Reitz, R. Intramolekulare Aromatenalkylierungen, Synthese von N-Methyl-8-phenyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydrochinolin // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1975. – N 6. – P. 1081-1091.
- 29 Collomb, P., von Zelewsky, A. Synthesis of new chiral catalysts, pyridyl- and bipyridylalcohols, for the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1998. –V. 9. – P. 3911-3917.
- 30 Chelucci, G., Cabras, M. Enantioselective Palladium Catalyzed Allylic Substitution with Sulfur-Containing Pyridine Ligands // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1996. V. 7. - N 4. - P. 965-966.
- 31 King, L.C. The Reaction of Iodine with Some Ketones in the Presence of Pyridine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1944. – V. 66. – N 6. – P. 894-895.
- 32 Chelucci, G., Berta, D., Fabbri, D., Pinna, G., Saba, A., Ulgheri, F. Enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde in the presence of sulfur-containing pyridine ligands // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1998. – V. 9. – P. 1933-1940.
- 33 Nishio, T. Direct conversion of alcohols into thiols // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*. – 1993. – P. 1113-1117.
- 34 Seebach, D., Hayakawa, M., Sakai, J., Schweizer, W.B. Derivatives of  $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -Tetraaryl-2,2,-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (TADDOL) Containing Nitrogen, Sulfur, and Phosphorus Atoms. New Ligands and Auxiliaries for Enantioselective Reactions // *Tetrahedron*. - 1993. – V. 49. – P. 1711-1724.
- 35 Belley, M., Zambony, R. Addition of Thiol to Styrenes: Formation of Benzylic Thioethers // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – N 5. – P. 1230-1232.
- 36 Screttas, C.G., Micha-Screttas, M.J. Markownikoff Two-Step Hydrolithiation of  $\alpha$ -Olefins. Transformation of Secondary and Tertiary Alkyl Phenyl Sulfides to the

- Relevant Alkylolithium Reagents // J. Org. Chem. – 1979. – V. 44. - N 5. – P. 713-719.
- 37 Chelucci, G., Pinna, G., Saba, A. Chiral 8-amino substituted 2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-6,6-dimethylmethanoquinolines as chiral ligands for enantioselective catalysis: palladium catalysed allylic substitution and addition of diethylzinc to benzaldehyde // Tetrahedron: Asymmetry. – 1997. – V. 8. - N 15. – P. 2571-2578. и ссылки внутри статьи
- 30 Fohlish, B.; Schwaiger, G. Retention und Umlagerung bei der Desaminierung von 6,7,8,9-Tetrahydro-5,9-methano-5H-benzocyclohepten-10-amine // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1975. - N 1. – P. 1-18.
- 39 Chelucci, G., Saba, A., Soccolini, F. Chiral 2-(2diphenylphosphinophenyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolines: new P-N ligands for asymmetric catalysis // Tetrahedron. – 2001. – V. 57. – P. 9989-9996
- 40 Chelucci, G., Saba, A., Soccolini, F., Sotgiu, G. Chiral 8-substituted 2-(2-methoxyphenyl) and 2-(2-hydroxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-6,6-dimethyl-5,7-methanoquinolines as ligands for enantioselective catalysis: palladium catalyzed allylic substitution and addition of diethylzinc to benzaldehyde // J. Mol. Catal. A. – 2000. – V. 164. - P. 173-179.
- 41 Chelucci G., Lorida G., Murineddu G., Pinna G. Synthesis of Chiral C2-Symmetric 1,10-Phenanthrolines from Naturally Occurring Monoterpenes// Synthesis. – 2003. - N 1. P. 73-78. DOI: 10.1055/s-2003-36260
- 42 Malkov, A.V., Bella, M., Stara, I.G., Kočovský, P. Modular pyridine-type P,N-ligands derived from monoterpenes: application in asymmetric Heck addition // Tetrahedron Lett. – 2001. V. 42. – P. 3045-3048.
- 43 Chelucci, G., Orrù, G. Chiral 5-(diphenylphosphanyl)-1,2,3,4-tetrahydroacridines: new N,P-ligands for asymmetric catalysis // Tetrahedron Lett. – 2005. – V. 46. – P. 3493-3496.

- 44 Chelucci, G., Manca, I., Pinna, G. A. Synthesis of regiospecifically substituted quinolines from anilines // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 767-770.
- 45 Gianini, M., von Zelewsky, A. Synthesis of Chiral Thienylpyridines from Naturally Occuring Monoterpenes: Useful Ligands for Cyclometallated Complexes // *Synthesis.* – 1996. – N 6. – P. 702-706.
- 46 Motson, G., Mamula, O., Jeffery, J., McCleverty, J., Ward, M., von Zelewsky, A. A  $C_3$ -symmetric chiral hexadentate podand ligand based on a tris(pyrazolyl)borate core // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 2001. – P. 1389–1391.
- 47 Bark, T., Stoeckli-Evans, H., von Zelewsky, A. New chiral pyrazine-based ligands for self-assembly reactions // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2002. - N 16. - P 1881-1886.
- 48 Sauers, A., Ho, D., Bernhard, S. Synthesis and Characterization of Highly Conjugated, Chiral Bridging Ligands // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – P. 8910-8915
- 49 Hayoz, P., von Zelevsky, A. New Versatile Optically Active Bipyridines as Building Blocks for Helicating and caging Ligands // *Tetrahedron Lett.* – 1992. - V. 33. - N 36. - P 5165-5168.
- 50 Malkov, A. V.; Baxendale, I.R.; Fawcett, J.; Russel, D. R.; Langer, V.; Mansfield, D.J.; Valko, M.; Kočovský, P. Synthesis of New Chiral 2,2'-Bipyridyl-Type Ligands, Their Coordination to Molybdenum(0), Copper(II), and Palladium(II), and Application in Asymmetric Allylic Substitution, Allylic Oxidation, and cyclopropanation // *Organometallics.* – 2001. –V. 20. – N 4. – P. 673-690.
- 51 Chen, C., Tagami, K., Kishi, Y. Ni(II)/Cr(II)-mediated coupling reaction: an asymmetric process // *J. Org. Chem.* – 1995. - V. 60. – N 17. – P. 5386-5387.
- 52 Fletcher, N. C., Keene, F. R., Ziegler, M., Stoeckli-Evans, H., Viebrock, H., von Zelewsky, A. The Synthesis and Characterisation of New Optically Active 'Dimeric'

- 'Pineno'-[4,5]-Fused 2,2'-Bipyridines Linked without Spacer Groups // *Helv. Chim. Acta.* - 1996. – V. 79. – N 4. – P. 1192-1202.
- 53 Mürner, H., von Zelewsky, A., Stoeckli-Evans, H. Octahedral Complexes with Predetermined Helical Chirality: Xylene-Bridged Bis([4,5]-pineno-2,2'-bipyridine) Ligands (Chiragen[o-, m-, p-xyl]) with Ruthenium(II) // *Inorg. Chem.* – 1996. - V. 35. – P. 3931-3935.
- 54 Hayoz, P., von Zelewsky, A., Stoeckli-Evans, H. Stereoselective synthesis of octahedral complexes with predetermined helical chirality // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – V. 115. – N 12. - P. 5111-5114.
- 55 Mamula, O., von Zelewsky, A. Bernardinelli, G. Completely Stereospecific Self-Assembly of a Circular Helicate // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1998. – V. 37. – N 3. P. 289-296.
- 56 Mamula, O, Lama, M., Telfer, S.G., Nakamura, A., Kuroda, R., Stoeckli-Evans, H., Scopelitti, R. A Trinuclear Eu(III) Array within a Diastereoselectively Self-Assembled Helix Formed by Chiral Bipyridine-Carboxylate Ligands // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – N 17. P. 2527-2531.
- 57 Mamula, O., Monlien, F. J., Porquet, A., Hopfgartner, G.;Merbach, A. E., von Zelewsky, A. Self-Assembly of Multinuclear Coordination Species with Chiral Bipyridine Ligands: Silver Complexes of 5,6-CHIRAGEN(o,m,p-xylydene) Ligands and Equilibrium Behaviour in Solution // *Chem. Eur. J.* – 2001. – V. 7. – N 2. – P. 533-539.
- 58 von Zelewsky, A., Mamula, O. J. The bright future of stereoselective synthesis of coordination compounds // *Chem. Soc., Dalton Trans.* – 2000. – P. 219-231.
- 59 Mamula, O., von Zelewsky, A., Bark, T.; Stoeckli-Evans, H., Neels, A., Bernardinelli, G. Predetermined Chirality at Metal Centers of Various Coordination Geometries: A Chiral Cleft Ligand for Tetrahedral (T-4), Square-Planar (SP-4), Trigonal-Bipyramidal (TB-5), Square-Pyramidal (SPY-5), and Octahedral (OC-6) Complexes // *Chem. Eur. J.* – 2000. –V. 6. – N 19. – P. 3575-3585.

- 60 Mamula, O., von Zelewsky, A., Bark, T., Bernardinelli, G. Stereoselective Synthesis of coordination Compound: Self-Assembly of a Polymeric Double Helix with Controlled Chirality // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 1999. – V. 38. – N 19. – P. 2945-2948.
- 61 Mamula, O., von Zelewsky, A., Brodard, P., Schläpfer, C.-W., Bernardinelli, G., Stoeckli-Evans, H. Helicates of Chiragen-Type Ligands and their Aptitude for Chiral Self-Recognition // *Chem. Eur. J.* – 2005. – V. 11. – N 10. – P. 3049-3057.
- 62 Dügge, M., Goujon-Ginglinger, C., Ducotterd, S., Mauron, D., Bonte, C., von Zelewsky, A., Stoeckli-Evans, H., Neels, A. Synthetic routes for a new family of chiral tetradentate ligands containing pyridine rings // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – V. 1. – N 11. – P.1894-1899.
- 63 Lötscher, D., Rupprecht, S., Stoeckli-Evans, H., von Zelewsky, A. Enantioselective catalytic cyclopropanation of styrenes by copper complexes with chiral pinene-[5,6]-bipyridine ligands // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2000. – V. 11. – N 21. – P.4341-4357.
- 64 Chelucci, G., Saba, A., Sanna, G., Soccolini, F. Chiral 2,2'-bipyridines, 5,6-dihydro-1,10-phenantrolines and 1,10-phenantrolines as ligands for enantioselective palladium catalyzed allylic substitution// *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2000. – V. 11. – N 16. – P.3427-3438.
- 65 Malkov, A. V., Bella, M., Langer, V.; Kočovský, P. PINDY: A Novel, Pinene-Derived Bipyridine Ligand and Its Application in Asymmetric, Copper(I)-Catalyzed Allylic Oxidation // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – N 20. – P. 3047-3049.
- 66 Fraysse, S., von Zelewsky, A., Stoeckli-Evans, H. A stable chiral diolefin complex of Cu(I) with predetermined configuration at the metal centre // *New. J. Chem.* – 2001. – V. 25. – N 11. – P. 1374-1375.
- 67 Chelucci, G., Saba, A. New Synthetic route to  $C_2$ -symmetric 2,2'-bipyridines: synthesis of (6R,6'R,8R,8'R)-6,8,6',8'-bismethano-7,7',7',7'-tetramethyl-

- 5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-2,2'-biquinoline // *Synth. Comm.* – 2001. – V. 31. – N 20. – P. 3161-3166.
- 68 Kolp, B., Abeln, D., Stoeckli-Evans, H., von Zelewsky, A. Platinum (II) compounds with enantiomerically pure bis(pinene)-fused bipyridine ligands – diimine-dichloro complexes and their substitution reactions // *Eur. J. Inorg. Chem.* – 2001. – N 5. – P. 1207-1220.
- 69 Lin, R.-X., Chen, C. Chiral 8-substituted 10,10-dimethyl-5-pyridin-2-yl-6-aza-tricyclo [7.1.1.02,7]undeca-2(7),3,5-trien-8-ols as enantioselective catalysts in the addition of diethylzinc to substituted benzaldehydes. // *J. Mol. Catal. A: Chemical.* – 2006. – V. 243. – N 1. – P. 89-98.
- 70 Huang, X.-R., Chen, C., Lee, G.-H., Peng, S.-M. A Spirocyclic Chiral Borate for Catalytic Enantioselective Nozaki-Hiyama Allylation of Ketones // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. – V. 351. – N 18. – P. 3089-3095.
- 71 Hamann, C., von Zelewsky, A., Neels, A., Stoeckli-Evans, H. Diastereoselective synthesis of coordination compounds: a chiral tripodal ligand based on bipyridine units and its ruthenium(II) and iron(II) complexes // *Dalton Trans.* – 2004. – N 3. – P. 402-406.
- 72 Schaffner-Hamann, C., von Zelewsky, A., Barbieri, A., Barigilletti, F., Muller, G., Riehl, J., Neels, A. Diastereoselective Formation of Chiral Tris-Cyclometalated Iridium (III) Complexes: Characterization and Photophysical Properties // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – N 30. – P. 9339-9348.
- 73 Perret-Aebi, L.-E., von Zelewsky, A. Efficient Synthesis of Chiral 2,2'-Bis-bipyridines // *Synlett* – 2002. – N 5. – P. 773-774.
- 74 Perret-Aebi, L.-E., von Zelewsky, A., Neels, A. Diastereoselective preparation of Cu(I) and Ag(I) double helices by the use of chiral bis-bipyridine ligands // *New J. Chem.* – 2009. – V. 33. – N 3. P. 462-465.
- 75 Perret-Aebi, L.-E., von Zelewsky, A., Dietrich-Buchecker, Sauvage, J.-P. Stereoselective synthesis of a topologically chiral molecule: The Trefoil Knot // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2004. – V. 43. – N 34. P. 4482-4485.



- 76 Chelucci, G., Loriga, G., Murineddu, G., Pinna, G. A. Synthesis and application in asymmetric copper(I)-catalyzed allylic oxidation of a new chiral 1,10-phenanthroline derived from pinene // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. - N 19. – P. 3601-3604.
- 77 Chibiryayev, A.M., De Kimpe, N., Tkachev, A.V. Michael addition of ethyl acetoacetate to  $\alpha,\beta$ -unsaturated oximes in the presence of FeCl<sub>3</sub>: a novel synthetic route to substituted nicotinic acid derivatives // *Tetrahedron Letters.* – 2000. - V. 41. - N 41. P. 8011-8013.
- 78 Пуцыкин, Ю.Г., Тащи, В.П., Рукасов, А.Ф., Баскаков, А.Ю., Негребецкий, В.В., Богельфер, Л.Я. Синтез  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных оксимов из димерных нитрозохлоридов олефинов алициклического ряда // *Ж. Всес. Хим. О-ва.* – 1979. – 24. – С. 652.
- 79 Vasilyev, E.S., Agafontsev, A.M., Tkachev, A.,V. Microwave Assisted Synthesis of Chiral Nopinane-Annulated Pyridines by Condensation of Pinocarvone Oxime with Enamines Promoted by FeCl<sub>3</sub> and CuCl<sub>2</sub> // *Synth. Comm.* – 2014. (published on-line February 12, 2014, DOI:10.1080/00397911.2013.877145)
- 80 Васильев Е.С., Агафонцев А.М., Ткачѐв А.В. Синтез аналогов пинопиридина // *XV Молодёжная школа-конференция по органической химии.* – 2012. – Уфа. – С. 110
- 81 Васильев Е.С., Агафонцев А.М., Ткачѐв А.В Синтез нопинан-аннелированных пиридинов // *Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013».* – 2013. – Санкт-Петербург. – С. 57
- 82 Vijn, R.J.; Arts, H. J.; Green, R. Synthesis of Alkyl- and Aryl-Substituted Pyridines from ( $\alpha,\beta$ -Unsaturated) Imines or Oximes and Carbonyl Compounds // *Synthesis.* – 1994. – N 6. – P.573–578.
- 83 Stork, G., Brizzolara, A., Landesman, H., Szmuszkowicz, J., Terrel, R. The Enamine Alkylation and Acylation of Carbonyl Compounds // *J. Am. Chem. Soc.* – 1963. – V.85. – N 2. – P. 207 – 222. DOI: 10.1021/ja00885a021

- 84 Stork, G., Dowd, S., A New Method for the Alkylation of Ketones and Aldehydes: the C-Alkylation of the Magnesium Salts of N-Substituted Imines // J. Am. Chem. Soc. – 1963. - V. 85. – N.14. P. 2178–2180.
- 85 Sasada, T., Sakai N., Konakahara, T. Me<sub>3</sub>SiCl-Promoted Three-Component Coupling Reaction of a Functionalized Enamine, an Acetal, and an Alkyne: An Unprecedented Approach to the Synthesis of Tetrasubstituted Pyridines via a [3 + 2 + 1] Intermolecular Cyclization // J. Org. Chem. – 2008. - V. 73. – N.17. P. 6905–6908. DOI: 10.1021/jo801090h
- 86 Popov, S.A., Tkachev, A.V. Heteroannulations with pinane-derived  $\beta$ -enaminoaldehyde // Heterocyclic communications. – 2000. – V. 6. – N 4. P. 327-332. DOI: 10.1515/HC.2000.6.4.327
- 87 Васильев Е.С., Агафонцев А.М. Синтезы на основе пинопиридина. XIII // Молодёжная школа-конференция по органической химии. – 2010. – Новосибирск. – С. 96
- 88 Denisov, A.Yu., Tyshchishin, E.A, Tkachev, A.V. Mamatyuk, V.I. Long-range <sup>13</sup>C—<sup>1</sup>H coupling constants in 3-carene and  $\alpha$ -pinene // Magnetic resonance in Chemistry. – 1992. - V. 30. – P. 886-891.
- 89 Arend, M., Westermann, B., Risch, N. Modern Variants of the Mannich Reaction // Angew. Chem., Int. Ed. – 1998. – V. 37. – P. 1044-1070.
- 90 Vasilyev, E.S., Agafontsev, A.M., Kolesnik, V.D., Gatilov, Yu.V., Tkachev, A.,V. Stereoselective functionalisation of pinopyridine with anisidines and o-phenylenediamine // Mendeleev Commun. – 2011. – V. 21. – N 5. – P. 253-255.
- 91 Young, D., Kitching, W. Synthesis and Electrophilic Cleavage of Some Verbenylstannanes // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – N 21. – P. 4098-4102.
- 92 Tkachev, A. V. Ross. Khim. Zh., 1998, (Issue 1-2), 42 [Mendeleev Chem. J. (Engl. Transl.), 1998, 42].

- 93 Birkofer, L.; Barnikel, C. D.  $\gamma$ -Amino-dicarbonsäuren aus Enaminen // Chem. Ber. – 1958. – V. 91. P. 1996-1999. DOI: 10.1002/cber.19580910936
- 94 Alt, G.H., Speziale, A.J. Reactions of Enamines. IV The formation of Chloroiminium Salts from Certain Enamino ketones // JOC. – 1964. – V.29. – P. 794 – 797. DOI: 10.1021/jo01027a007
- 95 Ohashi M., Takahashi T., Inoue S., Sato K. The Mannich Reaction of Alicyclic  $\alpha$ -Diketones. A Novel Synthesis of 2-hydroxy-3-methyl-2-cyclohexen-1-one // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1975. – V. 48. – N 6. P. 1892-1896. DOI: 10.1246/bcsj.48.1892
- 96 Azzaro, M., Geribaldi, S., Videau, B., Chastrette, M. Principal Component Analysis of the  $^{13}\text{C}$  NMR Spectra of Enamino Ketones // Organic Magnetic Resonance – 1984. – V. 22. – N 1. – P. 11-15. DOI: 10.1002/mrc.1270220104
- 97 Ran Li, Xuemei Wang, Zhibin Wei, Chunrui Wu, and Feng Shi. Reaction of Arynes with Vinylogous Amides: Nucleophilic Addition to the ortho-Quinodimethide Intermediate // Org. Lett., – 2013. – V. 15. – N 17. – P. 4366–4369 (supporting info). DOI: 10.1021/ol4018968
- 98 Pat. US4473696 A1, Synthesis of 2-substituted-5-methyl-pyridines / Hartmann L., Stephen J.; ICI Americas Inc. (U.S.A.) – 25.09.84
- 99 Lee, J., Snyder, J. K. Ultrasound-promoted cycloadditions in the synthesis of Salvia miltiorrhiza abietanoid o-quinones// J. Org. Chem., – 1990. – V. 55. – N 17. – P. 4995–5008. DOI: 10.1021/jo00304a008
- 100 Moir, James. XII.—Cyanohydroxypyridine derivatives from diacetonitrile. New derivatives of  $\psi$ -lutidostyryl // Journal of the Chemical Society, Transactions. – 1902. – V. 81. – N 41. P. 100-117. DOI: 10.1039/CT9028100100
- 101 Hayashi, T., Hori, I., Baba, H., Midorikawa, H. Studies on Geometric Isomerism by Nuclear Magnetic Resonance. IV. Structure of  $\alpha$ -Cyano- $\beta$ -amino- $\beta$ -alkylacrylic Esters // Bull. Chem. Soc. Japan, – 1967. – V. 40. – N 9. – P. 2160–2163. DOI: 10.1246/bcsj.40.2160